

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

**FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Pediatría**



**VALORACIÓN DE LOS PARAMETROS CLÍNICOS,
RADIOLÓGICOS, ECOGRÁFICOS Y HORMONALES EN
PACIENTES CON SITUACIONES CLÍNICAS DE
ADELANTO PUBERAL**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

María Elena Noya Beiroa

Bajo la dirección del doctor:
Enrique Casado de Frías

Madrid, 1997

ISBN: 978-84-669-3040-6

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA



**VALORACIÓN DE LOS PARÁMETROS
CLÍNICOS, RADIOLÓGICOS, ECOGRÁFICOS
Y HORMONALES EN PACIENTES
CON SITUACIONES CLÍNICAS
DE ADELANTO PUBERAL**

(Telarquia precoz, pubarquia precoz y pubertad precoz verdadera)



* 5 3 0 9 8 2 1 2 5 7 *

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

M^a Elena Noya Beiroa

Dirección:

Prof. Dr. Enrique Casado de Frías
Catedrático de Pediatría

Madrid, Octubre de 1996

*El adulto debe guardar,
ante el niño, por pequeño que sea,
el mismo respeto que ante su Dios.*

(G. Marañón)

DEDICATORIA

DEDICATORIA

Dedicada a las personas que significan mucho para mí:

*A mi familia,
por su ejemplo y su cariño,
no entiendo mi vida sin ella.*

*Al Prof. E. Casado de Frías,
por incrementar mi amor a la Pediatría.*

*A Raúl, Elisa, David y Alejandra,
por ser un gran motivo de esperanza.*

*A mis verdaderos amigos,
por cuanto ha supuesto su auténtica amistad.*

*A Francisco,
por el valor de sus palabras y,
por las "tiras de alma" dejadas
en las aristas de la realidad.*

Y muy especialmente:

*A todos los niños que sufren,
porque su sonrisa se merece todos los esfuerzos.*

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

Mi más sincero agradecimiento a todas las personas que de una forma u otra han hecho posible esta Tesis Doctoral.

Al *Profesor Dr. Don Enrique Casado de Frias*, Catedrático de Pediatría y Puericultura de la Universidad Complutense de Madrid, Director de esta Tesis, por su constante orientación profesional, por sus consejos humanos y por la dedicación a este trabajo de investigación.

Al *Dr. Don José Antonio Cabranes Díaz*, Jefe Clínico del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario San Carlos de Madrid, por su valiosa Dirección en el análisis de los datos hormonales.

Al *Dr. Don Jesús del Olmo*, Jefe del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario San Carlos, por haber puesto a nuestra disposición el Laboratorio de Medicina Nuclear que tan acertadamente dirige.

A la *Dra. Doña María Borque Ibarra*, Facultativa especialista de área del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario San Carlos, por su imprescindible contribución en el procesamiento de las pruebas de Laboratorio.

Al **Dr. Don José Luis Ruibal Francisco**, Médico Adjunto del Departamento de Pediatría del Hospital Universitario San Carlos, por sus inestimables recomendaciones, las cuales han sido decisivas para finalizar esta Tesis.

Al **Dr. Don Francisco Reverte Blanc**, Director de la Unidad de Endocrinología Pediátrica, al **Dr. Don Germán Seara**, colaborador de dicha unidad y a la **Dra. Doña Gloria Bueno Lozano**, Médica Adjunta del Departamento de Pediatría del Hospital Universitario San Carlos, por sus enriquecedoras enseñanzas en el campo de la endocrinología pediátrica.

Al **Dr. Don Joaquín Montalvo Montes**, Jefe de Sección del Departamento de Obstetricia del Hospital Universitario San Carlos por colaborar en el estudio ecográfico ginecológico.

Al **Dr. Don Antonio Cruceira Ventín** y a la **Dra. Doña Pilar Oliván Osambebe**, Médicos Adjuntos del Servicio de Nefrología del Hospital Universitario San Carlos, por su colaboración en la determinación de la creatinina en la orina.

A **Dr. Don Javier Rejas Gutiérrez** y a **Dr. Don Juan Francisco Casanova Domingo**, por su ayuda en el análisis matemático y estadístico de los datos de este estudio.

A los **Laboratorios Serono S.A.*** y **Biomerieux ****, por su colaboración en el suministro de los productos GRF (1-29) NH2*, Luforan* y Kit para determinación de la GH en orina**, respectivamente.

A la *Dra. Doña M^a Estrella Fernández García* y al *Dr. Don Miguel Ángel Campuzano Marín*, por sus orientaciones en el campo de la informática.

A *Doña Raquel Noya Beiroa*, por su asesoramiento lingüístico.

A *Doña M^a Dolores Rodríguez Gutiérrez* Directora del *Colegio Almazán* de Madrid, y especialmente a los *alumnos* de dicho colegio, por haber facilitado la recogida de las muestras de orina para la determinación de la GH en la misma.

A *todo el personal del Departamento de Pediatría* del Hospital Universitario San Carlos de Madrid, por los años compartidos.

Al *Vicerrectorado de Investigación de la Universidad Complutense de Madrid* por la concesión de una BECA COMPLUTENSE PREDOCTORAL, contribuyendo con su subvención a la realización de esta Tesis Doctoral.

A los *niños* y a sus *padres*, principales protagonistas en esta Tesis, sin su desinteresada participación no hubiese sido posible realizar este trabajo.

ÍNDICE

ÍNDICE

ABREVIATURAS	16
I. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	20
II. INTRODUCCIÓN	24
A. Pubertad fisiológica o normal	25
I. Cambios hormonales	26
1.1. Maduración del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal	26
1.1.1. Gonadotropinas hipofisarias.....	28
1.1.2. Modificaciones prepuberales y puberales de las gonadotropinas.....	30
1.1.3. Hormonas estrogénicas.....	34
1.1.4. Modificaciones prepuberales y puberales de los estrógenos.....	37
1.1.5. Hormonas androgénicas.....	37
1.1.6. Modificaciones prepuberales y puberales de los andrógenos.....	40
1.2. Otras modificaciones hormonales	41
1.2.1. Hormona del crecimiento.....	41
1.2.2. Hormona del crecimiento y pubertad.....	43
1.2.3. Hormonas adrenales.....	45
1.2.4. Modificaciones prepuberales y puberales de las hormonas adrenales.....	46
2. Cambios morfológicos	48
2.1. Aparición de los caracteres sexuales secundarios	48
2.1.1. Desarrollo mamario.....	49
2.1.2. Vello pubiano.....	51
2.1.3. Genitales externos masculinos.....	52
2.1.4. Menarquia.....	53

2.1.5. Espermarquia	55
2.1.6. Vagina	55
2.1.7. Vulva	56
2.1.8. Vello axilar	56
2.1.9. Vello facial, del tronco y de las extremidades	56
2.1.10. Glándulas apocrinas axilares y vulvares	57
2.1.11. Cambio de voz	57
2.2. Modificación de los órganos reproductores	57
2.2.1. Ovarios	57
2.2.2. Utero	59
2.2.3. Testículos	60
2.3. Aumento de la velocidad de crecimiento	61
2.4. Maduración esquelética	65
2.5. Cambios en la composición corporal	68
2.5.1. Tejidos blandos	68
2.5.2. Peso	69
2.5.3. Masa muscular	69
2.5.4. Masa eritrocítica	69
2.5.5. Cambios bioquímicos	70
2.5.6. Órganos internos	70
3. Cambios psicosociales	71
B. Situaciones en las que se produce un adelanto del desarrollo puberal	73
1. Pubertad precoz verdadera	74
1.1. Causas de pubertad precoz	76
1.2. Diagnóstico	84
1.3. Patogenia	85
1.4. Tratamiento de la pubertad precoz	87
2. Telarquia precoz	96
2.1. Patogenia de la telarquia	96

2.2. Diagnóstico	98
2.3. Evolución	99
2.4. Tratamiento	99
3. Pubarquia precoz	100
3.1. Patogenia de la pubarquia	100
3.2. Diagnóstico	105
3.3. Tratamiento	106
C. Hormona del crecimiento en orina	107
1. Métodos para determinar la GH en orina	108
2. Estudios de la GH en orina publicados por diversos autores	109
3. Interés de la determinación de la hormona del crecimiento en orina	119
III. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS	120
A. Pacientes	122
B. Material	127
C. Métodos	130
1. Método clínico	130
1.1. Estudio clínico antropométrico de la muestra	130
1.1.1. Realización de la anamnesis	130
1.1.2. Determinación de la edad decimal	130
1.1.3. Valoración de la talla	130
1.1.4. Determinación de la talla genética	131
1.1.5. Análisis de la velocidad de crecimiento	131
1.1.6. Valoración de la situación puberal	131
1.1.7. Determinación de la edad ósea	131
1.1.8. Valoración de las gónadas	131
1.2. Realización del estudio hormonal	132
1.2.1. Metodología preliminar	132
1.2.2. Recogida y conservación de las muestras sanguínea	132
2. Método de laboratorio	135

2.1. Hormona del crecimiento (GH) plasmática	135
2.2. Hormona luteínica (LH)	135
2.3. Hormona folículo estimulante (FSH)	136
2.4. Estradiol	136
2.5. Testosterona libre	137
2.6. Dehidroepiandrosterona sulfato (DHA-S)	137
2.7. Delta 4 androstendiona	138
2.8. Hormona de crecimiento (GH) en orina	138
3. Método analítico del estudio hormonal	139
4. Método estadístico	142
4.1. Recursos informáticos	142
4.2. Estadística descriptiva	142
4.3. Estadística analítica	143
4.3.1. Test de normalidad (test de Kolmogorov-Smirnov)	143
4.3.2. Test de homogeneidad de variancias (test de Cochran)	143
4.3.3. Análisis de significación	143
5. Método bibliográfico	144
IV. RESULTADOS	147
Abreviaturas empleadas en las tablas y en las gráficas	149
1. Comparación de los datos somatométricos y radiológicos entre los tres grupos con adelanto puberal	151
2. Comparación de la ecografía pélvica entre los tres grupos	156
2.1. Volumen ecográfico del útero	157
2.2. Longitud uterina	159
3. Comparación de los valores hormonales del estradiol, delta-4 androstendiona DHA-S, entre los tres grupos	161
4. Comparación de la secreción de la LH entre los tres grupos	165
4.1. Secreción espontánea nocturna de la LH	165
4.2. Secreción de la LH tras el estímulo con LHRH	172

5. Comparación de la secreción de la FSH entre los tres grupos	177
5.1. Secreción espontánea nocturna de FSH	177
5.2. Secreción de la FSH tras el estímulo con LHRH	184
6. Comparación de la secreción de la GH entre los tres grupos	189
6.1. Secreción espontánea nocturna de GH	189
6.2. Secreción de la GH tras el estímulo con LHRH	194
7. Evolución de los datos somatométricos, radiológicos y ecográficos de las telarquias precoces (Estudio al diagnóstico y a los 6 meses)	197
7.1. Datos somatométricos, radiológicos	197
7.2. Datos ecográficos: longitud del útero y volumen ovárico	198
8. Evolución de los valores hormonales en las telarquias precoces (Estudio al diagnóstico y a los 6 meses)	200
8.1. Estradiol. DHA-S. Delta 4 androstendiona. GH en orina	200
8.2. Valoración de la evolución de la secreción de la LH espontánea nocturna y tras el estímulo con LHRH en las telarquias precoces	202
8.3. Valoración de la evolución de la secreción de FSH espontanea nocturna y tras el estímulo con LHRH en las telarquias precoces	204
8.4. Valoración de la evolución de la secreción de la GH espontanea nocturna y tras el estímulo con GHRH en las telarquias precoces	206
9. Evolución somatométrica y radiológica de las pubertades precoces verdaderas (Estudio al diagnóstico, a los 6 meses y a los 12 meses)	209
10. Evolución de los valores hormonales en las pubertades precoces verdaderas (Estudio al diagnóstico, a los 6 meses y a los 12 meses)	211
10.1. Estradiol. DHA-S. Delta 4 androstendiona. GH en orina	211
10.2. Valoración de la evolución de la secreción de LH espontánea nocturna y tras el estímulo con LHRH en las pubertades precoces verdaderas.....	213
10.3. Valoración de la evolución de la secreción de FSH espontánea nocturna y tras el estímulo con LHRH en las pubertades precoces verdaderas	215
10.4. Valoración de la evolución de la secreción de GH espontánea nocturna	217

III. Estudio de la GH en orina	219
11.1 GH urinaria en la población control.....	219
11.2 GH urinaria en las situaciones clínicas de adelanto puberal.....	225
V. DISCUSIÓN	228
VI. CONCLUSIONES	261
VII. BIBLIOGRAFÍA	266
ANEXO: "PACIENTES"	Final

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

Unidades de medida:

- cm: Centímetro
- mm: Milímetros
- cc: Centímetro cúbico
- gr: Gramos
- Kg: Kilogramos
- ng: Nanogramos
- pg: Picogramos
- μ m: Microgramos
- ml: Mililitros
- mmol: Milimol
- mUI: Miliunidades internacionales

Símbolos:

- n: Tamaño de la muestra
- M: Máximo
- m: Mínimo
- % : porcentaje (por 100)

-
- TW2: Atlas de Tanner y Whithehouse
 - RUS: Método numérico de valoración de la edad ósea, según el grado de desarrollo de las epífisis distales del radio, del cúbito y de los huesos cortos de la mano.
 - UDT: Unidades de desviación típica
 - SNC: Sistema nervioso central
 - AMPc: Adenosin monofosfato cíclico
 - Cr: Creatinina
 - RIA: Radioinmunoensayo
 - IRMA: Ensayo inmunoradiométrico

Hormonas:

- ACTH: Hormona adrenocorticotropa
- DHEA: Dehidroepiandrosterona
- DHEA-S: Dehidroepiandrosterona sulfato
- FSH: Hormona foliculoestimulante
- GH: Hormona del crecimiento
- GnRH (LHRH) : Hormona liberadora de gonadotropinas
- GRF (GHRH) : Factor liberador de la hormona del crecimiento
- GHRIH: Hormona inhibidora de la secreción de la hormona del crecimiento
- HCG: Hormona gonadotropina coriónica
- IGF1: " Insulin growth factor-1 "
- IGF2: " Insulin growth factor-2 "

- LH: Hormona luteinizante
- SS: Somatostatina
- SHBG: Proteina transportadora de hormonas sexuales
- TSH: Hormona tireotropa
- Δ 4- androstendiona: Delta 4 androstendiona
- 3 - β HSD: 3 beta hidroxisteroide dehidrogenasa
- 5-ADIOLS: Delta 5 androsten 3 beta 17 diol sulfato
- 17 OH-pregnenolona: 17 hidroxipregnenolona

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La pubertad no es un suceso aislado, sino que es la etapa de la vida en la que el individuo experimenta una serie de transformaciones morfológicas y endocrinológicas con una secuencia armónica o consonante, y que tiene por finalidad adquirir la madurez sexual y la capacidad reproductora.

Se ha establecido, convencionalmente, que la puesta en marcha de la pubertad normal acontece después de los ocho años en las niñas y de los nueve en los niños.

Si bien es verdad que en los últimos años se han realizado múltiples estudios referentes a la valoración de los cambios endocrinos que se producen durante la pubertad, también lo es que, todavía, se desconoce qué proceso desencadena la pubertad fisiológica, y por tanto, por qué en unos individuos se produce de una manera adelantada y, en otros, retrasada, ocasionando una pubertad precoz o diferida, respectivamente.

Sin embargo, es bien conocido que al comienzo de la pubertad se incrementa la secreción pulsátil de gonadotropinas. Este patrón pulsátil aparece de igual forma en los niños con pubertad precoz verdadera.

El aumento de la velocidad de crecimiento y la aceleración de la edad ósea, que tienen lugar durante la pubertad, también son objetivables en la pubertad precoz, y así como en la primera este "estirón" puberal que se produce como consecuencia del aumento de la velocidad de crecimiento es beneficioso para alcanzar la talla adulta, en la pubertad precoz la aceleración de la edad ósea es indeseable, puesto que merma el tiempo biológico de crecimiento, obteniendo al final una talla baja.

Por tanto, parece esencial ante un niño determinado, en el que aparece un carácter sexual secundario de manera aislada, poder predecir lo antes posible si va a desencadenarse o no una pubertad precoz completa, debido a las connotaciones clínicas sociales y terapéuticas que ello acarrea. Se deduce, pues, la importancia que tiene el realizar un correcto diagnóstico de estos pacientes, dado que ello permitiría diferenciar las verdaderas pubertades precoces, subsidiarias de tratamiento, de aquellas precocidades sexuales aisladas como son la telarquia precoz y la pubarquia precoz en las que el crecimiento parece no verse afectado, y en las que no se activa el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal y que no precisan tratamiento.

Partiendo de estas premisas, hemos seleccionado un grupo de pacientes que consultaron debido al adelanto en la aparición de los caracteres sexuales secundarios de manera aislada o completa, a los que se les estudió una serie de parámetros hormonales, somatométricos y radiológicos, que constituyen los **OBJETIVOS** de este trabajo y que son :

1º.- Valorar si se puede diferenciar analíticamente una pubertad precoz verdadera de una situación en la que se presenta un inicio precoz de los caracteres sexuales secundarios de una forma aislada (telarquia, pubarquia).

Para ello se pretende analizar si es equivalente el comportamiento de las gonadotropinas (LH, FSH) tras el estímulo farmacológico con LHRH con la secreción espontánea de LH y FSH durante el sueño nocturno.

2º.- Estudiar la secreción espontánea nocturna de hormona del crecimiento (GH) en las distintas situaciones de precocidad sexual (pubertad precoz verdadera, telarquia precoz y pubarquia precoz), así mismo tras el estímulo farmacológico con GRF, y ver si existen diferencias significativas..

3º.- Comprobar si la determinación de la secreción urinaria nocturna de la GH tiene un valor diferenciador significativo entre los tres grupos.

4º.- Relacionar los parámetros clínicos-antropométricos (talla, peso, velocidad de crecimiento), hormonales (estradiol, delta-4 androstendiona, dehidroepiandrostendiona sulfato), ecográficos (longitud uterina, volumen ovárico) y radiológicos (edad ósea) entre las tres situaciones de adelanto precoz de la sexualidad.

5º.- Analizar la evolución clínica-antropométrica, hormonal, radiológica y ecográfica de las telarquias precoces al diagnóstico y a los 6 meses.

6º.- Analizar la evolución clínica-antropométrica, hormonal, radiológica y ecográfica de las pubertades precoces verdaderas al diagnóstico y durante el tratamiento.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

A. PUBERTAD NORMAL.

La **PUBERTAD** es un proceso complejo a través del cual el individuo sufre una transformación gradual y armónica, que viene condicionado por *cambios hormonales* (maduración del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal), *cambios morfológicos* (aparición de los caracteres sexuales secundarios, modificaciones en los órganos reproductores, aumento de la velocidad de crecimiento, maduración esquelética y modificación en la composición corporal) y *cambios psicosociales* (paso de la infancia a la etapa adulta); siendo el producto final la adquisición individual de la madurez sexual y la capacidad reproductiva completa (1, 2).

A continuación se describen los cambios más significativos que acontecen durante esta etapa de la vida.

1. CAMBIOS HORMONALES.

Los cambios hormonales más relevantes que tienen lugar durante la pubertad son los siguientes:

- Maduración del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal.
- Modificaciones hormonales.

1. 1. MADURACIÓN DEL EJE HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIO-GONADAL.

Sin ninguna duda, el protagonismo del proceso del desarrollo puberal lo ejerce el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal. En 1932 HOLWEY y JUNKMAN atribuyeron a un grupo de neuronas hipotalámicas denominadas *gonadostato* el control del proceso encargado de modular la sensibilidad de la hipófisis a los esteroides gonadales. Esta teoría fue retomada por REITER y KULIN en 1972. Durante la etapa prepuberal cantidades mínimas de esteroides gonadales bastarían para ejercer un efecto de retroalimentación negativo a nivel central. Conforme fuese avanzando el desarrollo del individuo, la sensibilidad a los efectos supresores de los esteroides disminuiría progresivamente, culminando con la madurez y la estabilidad del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal. Esta teoría fue demostrada indirectamente en la especie humana (3).

Sin embargo, son muchos los cambios fisiológicos que experimenta el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal desde el período fetal hasta la pubertad como para ser explicados tan sólo por la teoría del *gonadostato*. Por ello, el papel que juega el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal en el inicio del desarrollo puberal ha sido estudiado por muchos autores, siendo diversas las teorías emitidas al respecto.

Cabe recordar entre otras, la llamada teoría del *reloj biológico*, según la cual, la puesta en marcha de la pubertad dependería de la activación del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal. Este hipotético *reloj biológico* sería estimulado o inhibido por factores biológicos como las aminas (norepinefrina, dopamina y serotonina), los opiáceos y por otros factores como el estrés, la nutrición o la glándula pineal. La melatonina, secretada por la glándula pineal y que podría jugar un papel inhibitor de la secreción del factor liberador de gonadotropinas, se sabe que disminuye durante el período puberal. Los trabajos efectuados por GREOFFREY HARRIS y colaboradores en 1937 (4) demostraron que la estimulación eléctrica del hipotálamo inducía la ovulación en la coneja. Con ello apoyaron la teoría del control hipotalámico sobre la secreción de gonadotropinas.

La búsqueda del factor o factores responsables de la secreción de gonadotropinas fue intensa. Así, tres décadas más tarde, el grupo de ANDREW SCHALLY en 1971 (5) consigue aislar una sustancia y determinar su estructura (6): un decapeptido, al que denominó hormona liberadora de la hormona luteínica (LHRH) u hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH).

La GnRH es responsable no sólo de la liberación, sino también de la síntesis de ambas gonadotropinas: la hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculo estimulante (FSH) (7, 8).

Y es a partir de los trabajos de KNOBIL (9, 10), tras realizar experimentos con monos rhesus, cuando se sientan las bases del funcionamiento del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal. Este grupo observó que animales con

destrucción del núcleo arcuato hipotalámico (productor de la GnRH) podían mantener una secreción gonadotropa pulsátil normal, si se le administraba la GnRH de forma intermitente cada 90 - 120 minutos, mientras que la misma dosis administrada de forma continuada provocaba un descenso de gonadotropinas. Esto confirmaba la secreción rítmica y pulsátil fisiológica de las gonadotropinas como consecuencia de la secreción episódica de la GnRH (11, 12).

A pesar de todos los avances en las investigaciones acerca de los acontecimientos endocrinológicos desencadenados durante la pubertad, todavía nos es desconocido el evento clave que la inicia.

1.1.1. Gonadotropinas hipofisarias.

Las gonadotropinas hipofisarias son la hormona luteinizante (LH) y la hormona folículo estimulante (FSH). Estas hormonas son glicoproteínas, producidas por células comunes: las basófilas o gonadotropas, situadas en la hipófisis anterior (1).

Las estructuras moleculares de la LH y de la FSH son muy similares. Ambas están constituidas por dos cadenas de aminoácidos, las subunidades L y B. Las subunidades L de la LH y de la FSH son idénticas, con 89 aminoácidos y un peso molecular de 14.000. El gen de esta subunidad está en el cromosoma 6. Las subunidades B son específicas para cada una y su gen se sitúa en el cromosoma 19 (13). Es necesario que ambas subunidades estén unidas para que tengan actividad biológica. La subunidad B de la FSH tiene 116 aminoácidos y un peso molecular de 33.000. Mientras que la cadena B de la LH tiene 121 aminoácidos y su peso molecular es de 28.000.

En la mujer la FSH favorece el desarrollo folicular, actúa sobre los receptores localizados en las células granulosas estimulando la aromatización y la

producción de estrógenos. La LH ejerce su función sobre las células tecaes luteinizando el folículo, induciendo su ruptura que termina en la ovulación. Ambas hormonas actúan estimulando la producción del AMPc. Existe una relación estrecha entre la LH y la FSH: es necesaria la acción estimuladora de la LH sobre las células teca para que éstas produzcan androstendiona, la cual, gracias a la acción de la FSH, sería aromatizada a estradiol en las células granulosas (5).

En el varón la FSH, al unirse a los receptores de membrana situados en las células de Sertoli a través de la producción de AMPc, estimula la producción de varias sustancias que intervienen en la formación y la maduración de las células germinales, así como la inhibina, que posee una cadena B capaz de disminuir los niveles de FSH. La LH interviene en el desarrollo y funcionamiento de las células intersticiales de Leydig. Al unirse a los receptores de membrana estimula el AMPc que lleva a la biosíntesis de la testosterona. Los niveles altos de testosterona ejercen una acción de "feed-back" negativos sobre la LH.

Ambas hormonas controlan la función de las gónadas, estimulando por una parte la maduración y liberación de los gametos (gametogénesis) y, por otra, la producción y secreción de las hormonas sexuales (esteroidogénesis) (13).

Su liberación está estimulada por una hormona hipotalámica, la GnRH o LHRH, aislada, como se ha comentado anteriormente, por SCHALLY (5). La GnRH es un decapeptido producido por neuronas cuyos somas se encuentran localizados, fundamentalmente, en el núcleo arcuato hipotalámico. Sin embargo, se cree que existe un grupo de unidades secretoras de la GnRH dentro del sistema portal hipotalámico-hipofisario y la actividad eléctrica de la eminencia media se correlacionaría con la secreción de la GnRH. Este hecho subraya la importancia que tiene el establecer el *generador de picos* de GnRH como un "reloj" dentro del hipotálamo; a pesar de ello, la localización de ese *generador de picos* es, por el

momento, desconocida. Lo que sí está claro es que tras un pico de la GnRH se asocia un pico de gonadotropinas (13).

La GnRH tiene una vida media de muy pocos minutos. El control que ejerce sobre las gonadotropinas depende de su secreción pulsátil, y de una serie de interrelaciones con otras neurohormonas, con los esteroides sexuales, con las gonadotropinas y con los neurotransmisores del sistema nervioso central. Esta interrelaciones se establecen en función de mecanismos de "feed back", tanto positivos como negativos (13, 15).

En 1.932 McCULLEGH (16) postuló la existencia de una sustancia, la inhibina, que en la actualidad ha sido descrita como una familia de péptidos, secretados por las gónadas, que modulan la secreción hipofisaria de la FSH. Estas inhibinas, que parecen estar relacionadas con el factor de crecimiento transformador B y con la hormona antimülleriana, pueden inhibir (inhibinas) o estimular (activinas) la secreción hipofisaria de FSH (17). No actúan mediante el receptor de la GnRH en la gonadotropa hipofisaria (18) y por ello constituyen un mecanismo de control de la FSH independiente.

1.1.2. Modificaciones prepuberales y puberales de las gonadotropinas.

Ya, antes del nacimiento, el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal experimenta una serie de cambios, pero es al llegar a la pubertad cuando éstos adquieren un papel más trascendental, por ser los desencadenantes de la instauración de la capacidad reproductora del individuo. Entre los cambios puberales más importantes relacionados con las gonadotropinas, destacaremos:

- Aumento de la secreción pulsátil de la GnRH.
- Aumento de la amplitud de los pulsos nocturnos de la LH y de la FSH.

- Aumento de la amplitud de los pulsos diurnos de la LH y de la FSH.
- Aumento de la secreción de la LH y de la FSH.
- Maduración del mecanismo de retroalimentación positivo ejercido por el estradiol.
- Aumento de la producción de estradiol por el ovario.
- Ovulación, en las mujeres.
- Aumento de la producción de testosterona por el testículo.
- Espermatogénesis, en los hombres.

En la vida fetal el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal es funcional y, aunque no se conoce bien el mecanismo por el cual actúa, sí se sabe el efecto de los esteroides sexuales sobre la determinación del sexo fenotípico (19).

El feto crece en un medio rico en esteroides maternos transmitidos a través de la unidad feto-placentaria. En efecto, la concentración de estrógenos en el suero fetal es extremadamente alta. Por otra parte los niveles de testosterona medidos en el cordón umbilical son iguales que los de la mujer adulta. La dehidroepian-dostendiona sulfato es similar a la de los adultos y la excreción de los 17-cetosteroides puede ser muy alta.

Por diferentes trabajos (14, 19, 20, 21, 22) se ha visto que la LH y la FSH séricas fetales sufren un aumento paralelo hasta alcanzar su pico máximo aproximadamente a las 20-40 semanas de gestación, para descender al final del período gestacional (20) coincidiendo con el aumento de los esteroides sexuales producidos por la unidad feto-placentaria (14).

El recién nacido presenta signos de estimulación hormonal, manifestado, en ocasiones, por un aumento del tejido mamario o hiperplasia mamaria del recién nacido (32 % de los recién nacidos a término), una hipertrofia de los labios menores, una hipertrofia de las glándulas sebáceas y un aumento del tamaño del clítoris; incluso, en algunas niñas, se aprecia al nacimiento, tras la privación estrogénica, un sangrado menstrual. Estos fenómenos, que suelen regresar en los meses siguientes al nacimiento, sugieren que durante la vida fetal se produce una activación del eje neuroendocrino-gonadal.

Con el nacimiento se produce una caída de los niveles de estrógenos maternos, apreciándose en ese momento un aumento significativo de la LH y FSH séricas (19). Posteriormente, a partir del año de edad, dichos niveles irán descendiendo, y así, alrededor de los dos años, la concentración de gonadotropinas es similar a la que se mantiene durante toda la etapa prepuberal (23). No obstante, en ocasiones se pueden encontrar niveles de FSH séricos altos en niños hasta los tres y cuatro años (24).

Así pues, durante la infancia los niveles de gonadotropinas permanecen bajos, y cabe destacar la existencia de pulsaciones aisladas y de corta duración de hormona liberadora de gonadotropinas, que acontecen tanto de día como de noche (25).

Al instaurarse la pubertad, estas pulsaciones comienzan a aumentar, inicialmente sólo por la noche. Con la medición de las concentraciones plasmáticas de gonadotropinas, se ha podido demostrar que en la etapa que precede a la pubertad existe un patrón secretor de la LH y FSH de forma pulsátil, y que éste se incrementa de forma significativa en las primeras etapas del sueño, disminuyendo antes del despertar hasta niveles prepuberales. (25, 26, 27).

Se desconoce cuál es el mecanismo que ocasiona este aumento. Se sabe que a partir de los 6 años se produce un aumento paralelo de los niveles séricos

de la LH y de la FSH (28) los cuales parecen estar relacionados con los cambios madurativos en las neuronas adrenérgicas hipotalámicas afectado a la secreción de la GnRH (19); y es a partir de los 10 años de edad cuando parece que se inicia la reactivación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, comenzando el desarrollo puberal (29).

Los niveles medios de gonadotropinas, la amplitud de los picos y la frecuencia de dichos picos tiende a ir en aumento durante la noche conforme avanzan los estadios puberales (30).

A medida que avanza la pubertad se incrementa la secreción nocturna de ambas gonadotropinas y aumenta la amplitud de los pulsos diurnos hasta que los niveles diurnos de LH adquieren el patrón secretor adulto (31, 32, 33).

Cuando comienza la pubertad la relación FSH/LH es alta (19). Esta relación se invierte una vez establecida la pubertad (19).

La respuesta de la LH y la FSH a la GnRH aumenta de manera proporcional conforme progresa la pubertad. Este aumento de gonadotropinas puede ser constatado de similar forma en la orina (34).

KNOBIL (10) demostró la secuencia del desarrollo puberal al administrarle a una primate prepuberal la GnRH en pulsos horarios. Consecuentemente se produjeron aumentos progresivos de la LH y de la FSH, maduración folicular, aumento de estradiol y sangrado menstrual. KNOBIL destacó la importancia de la frecuencia de los pulsos de la GnRH y según se modifique dicha frecuencia se podrá aumentar o disminuir la liberación de gonadotropinas (35).

Recientemente, se ha demostrado el hecho de que el aumento cuantitativo de las gonadotropinas durante el desarrollo puberal va acompañado de un incremento aún mayor de la bioactividad de ambas gonadotropinas (31, 36).

En las niñas, alrededor de los 10 años, el incremento de gonadotropinas genera un aumento en la concentración de estradiol y estrona y, después de la menarquia, de la progesterona durante la segunda parte del ciclo menstrual. La primera ovulación suele producirse a los 8 - 10 meses de aparecer la menarquia. El estradiol puede ejercer sobre el eje hipotálamo-hipofisario un mecanismo de retroalimentación tanto negativo como positivo. El efecto negativo posiblemente se inicie ya desde los últimos días de la gestación, mientras que el positivo no empieza hasta el final del desarrollo puberal (37). En un determinado momento, al final de la fase folicular, el estradiol alcanza unos niveles críticos y mantenidos ocasionando un incremento brusco de la LH y la FSH que hacen posible la ovulación (38).

En los niños el incremento plasmático significativo de gonadotropinas tiene lugar alrededor de los 11 años, y es a partir de los 12 años, cuando se inicia el aumento de la testosterona, que puede alcanzar sus valores adultos alrededor de los 15 años (26).

La determinación de la excreción urinaria de gonadotropinas puede ser apreciable en niños prepuberales (39), siendo mayor la cuantificación de las mismas en los niños que han iniciado el desarrollo sexual, observándose un ascenso progresivo de dicha excreción conforme se progresa en los estadios puberales (40).

1.1.3. Hormonas estrogénicas.

Las hormonas estrogénicas son producidas fundamentalmente en el ovario; la principal es el estradiol. Otras hormonas producidas en el ovario son la estrona, la progesterona, la androstendiona, la testosterona y la 17 alfa-hidroxipro-gesterona.

Los estrógenos son esteroides de dieciocho átomos de carbono con un anillo alfa fenólico. Son el último eslabón en la cadena biosintética esteroidea por aromatización de los andrógenos.

Todo el proceso de su formación es similar al que tiene lugar en otras glándulas esteroideogénicas. Sin embargo, este último paso, la aromatización, es prácticamente específico del ovario, lo que la convierte en una glándula capaz de producir cantidades significativas de estrógenos. Las glándulas suprarrenales y el testículo también pueden producir estrógenos mediante la aromatización de andrógenos, pero su capacidad es muy pequeña (41).

Los esteroides ováricos se producen en la estructura folicular y en los cuerpos lúteos. Se sostiene que dentro del folículo, para la síntesis de estradiol, es precisa la interacción entre las células de la teca interna y la granulosa. Las células de la teca son células esteroideogénicas, pero no tienen todas las enzimas necesarias para llegar al estradiol, carecen de aromatasas, que permiten el paso de andrógenos a estrógenos; por otra parte, las células de la granulosa están facultadas para producir esteroides, pero carecen de enzimas necesarias para pasar los progestágenos a andrógenos; así una colaboración entre las células de la teca y de la granulosa permiten la síntesis de estradiol. Esta colaboración estaría modulada por los niveles de FSH, que actuaría sobre los receptores situados en las células de la granulosa, estimulando la aparición de aromatasas, o bien, bloqueando un inhibidor de las aromatasas lo cual permitiría que éstas produjeran estradiol (15).

El estradiol, en el plasma, circula unido en un 40% a la proteína transportadora de hormonas sexuales (SHBG), que es la misma que transporta la testosterona, aunque con menor afinidad. El 58% se une a la albúmina y entre un 2 ó 3% circula libre y, por tanto, en forma activa (13). Una cantidad menos

importante de estrógenos, alrededor del 15% proviene de las glándulas corticosuprarrenales

Los estrógenos ejercen una diversidad de acciones sobre los diferentes tejidos del organismo. Se ha demostrado que los estrógenos tienen un efecto directo sobre los condrocitos. Se han encontrado receptores para los estrógenos y para los andrógenos en los osteoblastos (42). Los estrógenos estimulan el crecimiento de los huesos largos, pero cierran los cartílagos de crecimiento, deteniendo a la larga el crecimiento, estimulan el anabolismo y la producción de prolactina, disminuyen los niveles de gonadotropinas, favorecen la aparición de receptores para la FSH en el folículo y hacen a la hipófisis más sensible a la GnRH (13, 43).

A partir de la pubertad favorecen el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. En la **mujer**, inducen el crecimiento mamario, favorecen la distribución característica de la grasa corporal, predominantemente alrededor de los muslos y caderas, y el desarrollo de los genitales internos y externos. El útero aumenta de tamaño, proliferando el endometrio. La mucosa vaginal sufre un proceso de cornificación en sus células superficiales, presentando una secreción mucosa, que se incrementa y se hace muy filante adquiriendo un patrón de cristalización en "helecho". Esta acción propicia el paso de los espermatozoides a través del moco cervical.

En los **varones**, los estrógenos además de ser producidos en las glándulas cortico-suprarrenales, son originados, en una pequeña cantidad, por los testículos, siendo considerados por algunos autores como los responsables de la ginecomastia puberal (43, 44).

1.1.4. Modificaciones prepuberales y puberales de los estrógenos.

Al nacimiento se detectan cifras elevadas de estrógenos en sangre periférica y en cordón umbilical; estas cifras van a descender rápidamente en las primeras semanas de la vida; sin embargo, en las niñas, durante el primer año, se pueden apreciar grandes fluctuaciones del estradiol circulante. Las cifras de estradiol pueden variar desde 7 a 55 pgr/ml (45).

Desde los 3 años hasta el inicio de la pubertad los niveles de estrógenos son indetectables.

Al llegar a la pubertad estos niveles se elevan alcanzando cifras altas durante el estadio 3 de Tanner. Las grandes fluctuaciones de los niveles plasmáticos de estrógenos nos traducen la actividad de los ovarios.

En la pubertad masculina también se produce un aumento de estrógenos, de forma que existe una correlación entre los niveles plasmáticos de estrógenos y testosterona en los niños (45).

Se piensa que los estrógenos producidos antes de la pubertad son de origen, principalmente, suprarrenal; mientras que, durante la pubertad son preponderantemente ováricos en las niñas y testicular en los niños. (43, 45).

1.1.5. Hormonas androgénicas.

Las hormonas androgénicas, fundamentalmente la testosterona, son producidas, en el varón, en las células de Leydig, las cuales están situadas entre los túbulos seminíferos testiculares. Su síntesis es a partir del colesterol y sólo las células de Leydig poseen las enzimas necesarias para la biosíntesis de la testosterona. Las células de Leydig poseen receptores de membrana específicos para la LH lo que permite su acción reguladora sobre la testosterona.

En la mujer la fuente de andrógenos deriva de las glándulas suprarrenales.

La testosterona se fija en un 60% a la proteína o globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), un 37% a la albúmina y un 3% permanece libre; sólo esta pequeña cantidad de testosterona libre es la que posee actividad biológica (13). Para otros autores esta cantidad de testosterona libre sería menor. Antes de la pubertad nos encontraríamos con cifras de 0,66% en las niñas y del 0,62% en los niños, y después de la Pubertad del 0,90% y del 1,44% respectivamente (43).

La testosterona y, en general, los andrógenos, ejercen amplios y variados efectos sobre el organismo, tanto sobre los órganos sexuales como sobre los no sexuales. Se distinguen dos periodos claramente diferenciados: uno prenatal, sobre la diferenciación sexual, y otro a partir de la pubertad, en el que los efectos recaen sobre los caracteres sexuales secundarios.

Antes del nacimiento la testosterona favorece el desarrollo de los conductos de Wolff y de los genitales externos en el sentido masculino, así como la diferenciación sexual cerebral. Estos son efectos irreversibles y solamente ocurren durante un periodo concreto de la vida (13).

A partir de la pubertad, cuando se reinicia la producción de testosterona, ésta estimula el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios masculinos, por lo que aparecen el vello facial, aumenta la actividad de las glándulas sudoríparas y sebáceas, la voz se hace más grave a consecuencia de la hipertrofia de la laringe y del engrosamiento de las cuerdas vocales.

Todas estas acciones no las ejerce directamente la testosterona, sino su metabolito activo: la dihidrotestosterona, que se forma en la periferia a partir de la testosterona por la acción de la enzima 5 alfa reductasa. Será, pues, este andrógeno el que aumente la vascularización de los tejidos sexuales y estimule el

desarrollo de las vesículas seminales y de la próstata aumentando su función secretora. Así mismo, estimula el crecimiento de los genitales internos, aumentando el tamaño del pene y volviendo rugosa y pigmentada la piel del escroto.

La dihidrotestosterona estimula el crecimiento de los túbulos seminíferos y favorece la acción de la FSH sobre el tejido germinal manteniendo así la espermatogénesis.

Los andrógenos estimulan el crecimiento lo cual se manifiesta con el incremento de la masa corporal y la estatura. Este estímulo del crecimiento recae sobre el cartilago epifisario, favoreciendo así el desarrollo del mismo. Poseen, además, efecto anabolizante, estimulan la eritropoyesis y actúan favoreciendo el desarrollo de la masa muscular, función que realiza sinérgicamente con la hormona de crecimiento (46). Sobre el cabello posee un efecto negativo, mientras que sobre el resto del vello corporal es positivo. En este caso la influencia de los andrógenos es distinta, pues bien bastan pequeñas cantidades de andrógenos, tanto testiculares para el varón, como adrenales para ambos sexos, para favorecer la aparición del vello axilar y púbico, mientras que son necesarias cantidades mayores para estimular la aparición del vello abdominal, de la espalda y de los miembros, de ahí que la aparición del vello en estas últimas localizaciones sea característica de los varones. Además, estos niveles altos proporcionan la caída del cabello (13, 46).

En las niñas el aumento de testosterona precede a los primeros signos físicos de desarrollo puberal y es posible que su determinación llegue a ser utilizada como predictor del inicio dichos signos puberales (47).

1.1.6. Modificaciones prepuberales y puberales de los andrógenos.

La testosterona plasmática está elevada al nacimiento y durante los primeros meses de la vida. A partir de los 3 meses y hasta los 6 años los niveles descienden (48).

En los **niños**, de los 6 años a los 11 - 12 años, la testosterona sufre un discreto aumento coincidiendo con el incremento del volumen testicular y la aparición de testosterona libre, más concretamente la dihidrotestosterona la cual aumenta más que la testosterona ligada a la proteína transportadora (45).

En las **niñas**, se ha observado que los niveles de testosterona son significativamente altos durante la segunda mitad de los ciclos anovuladores en comparación con los ciclos ovuladores (49). KEMETER (50) afirma que en los ovarios la concentración de testosterona está elevada en el líquido de los folículos inmaduros y va decreciendo conforme éstos maduran.

El incremento de la concentración de testosterona y estradiol durante la pubertad está asociado al incremento de la secreción de GH. Posiblemente este aumento en la producción de GH da lugar al aumento de los niveles circulantes de IGF 1. No se sabe si el aumento de esteroides sexuales inducen el aumento del IGF 1 circulante (42). Recientemente se ha demostrado que la GH estimula la diferenciación de los precondrocitos e induce la síntesis de IGF 1 (42).

La acción específica de los esteroides sexuales sobre los diferentes tejidos probablemente dependa de la presencia de receptores proteicos específicos y de su concentración (45).

1. 2. OTRAS MODIFICACIONES HORMONALES.

No son sólo las hormonas gonadotrópicas y las gonadales las que sufren modificaciones durante el proceso puberal, sino que otras hormonas, como la hormona de crecimiento y las hormonas adrenales, también experimentan cambios en sus concentraciones plasmáticas.

1.2.1. Hormona del crecimiento.

La hormona del crecimiento (GH), sintetizada por la hipófisis anterior, es una hormona proteica, compuesta por 191 aminoácidos, los cuales están ordenados en una sola cadena con dos puentes disulfuros. Posee una masa molecular de 21.500 daltons (51, 52).

La GH circula libre en el plasma; en condiciones basales, su nivel oscila entre 0 - 5 ng/ml determinado por radioinmunoensayo (RIA) (53). La vida media de la GH es de 17 - 45 minutos y la tasa de secreción en el adulto normal es de 400 ng/día.

En 1960, SEYMOUR REICHLIN sugiere la existencia de un factor liberador de hormona de crecimiento y, años más tarde, en 1982 es descrito simultáneamente por los grupos de RVIER y GUILLEMIN un péptido perteneciente a la familia del glucagón-secretina. Este péptido, denominado GHRH, en el hipotálamo se presenta bajo dos formas moleculares, de 40 y 44 aminoácidos, con similar actividad biológica, la cual recae en sus primeros 29 aminoácidos. Estas dos formas moleculares son fabricadas a partir de dos precursores, compuestos a su vez por 107 ó 108 aminoácidos.

El mayor grupo de neuronas productoras de la GHRH se encuentra en el hipotálamo mediobasal, concretamente, en los núcleos arcuato y ventromedial. A

partir de las zonas ventrolaterales del núcleo arcuato un grupo de axones se dispersa hacia la eminencia media y los axones se descargan en el plexo vascular primario del sistema porta hipotálamo-hipofisario; y las neuronas productoras de la GHRH del núcleo ventromedial lo hacen hacia otras áreas hipotalámicas.

La GHRH estimula de forma específica la liberación de la GH hipofisaria, pero también incrementa la transcripción del gen de la hormona e induce la diferenciación y crecimiento de las células somatotropas.

La GHRH da lugar a un incremento en los niveles del AMPc activándose de esta manera la proteinkinasa I y II; a su vez, se produce la fosforilación de substratos proteínicos, que actúan como mediadores intracelulares. El GHRH produce una movilización de calcio, paralela a la liberación de la GH e independiente de la generación de AMPc. Estos procesos se encuentran regulados, a su vez, por una serie de factores entre los que se encuentran los glucocorticoides y las hormonas tiroideas.

La concentración plasmática de la GHRH aumenta con la edad y conforme avanza el desarrollo puberal (54). Así se ha podido demostrar que, en ambos sexos, existe una diferencia significativa entre los valores de la GHRH de los sujetos prepuberales y los puberales (54).

Los niveles altos de la GHRH plasmáticos coinciden con la aceleración de la velocidad de crecimiento y disminuyen cuando aminora la velocidad de crecimiento (54).

En 1973 BRAZEAU y cols. aislaron un péptido de 14 aminoácidos al que se le llamó GHRH (growth hormone release inhibiting hormone) o somatostatina (SS). Se pudo demostrar que este factor se encontraba distribuido en los sistemas endocrino, neuronal y digestivo. Se libera en forma de dos

moléculas de 14 (SS-14) o 28 (SS-28) aminoácidos en la circulación del sistema portal hipotálamo-hipofisario, ejerciendo su papel controlador de la GH.

La mayor cantidad de neuronas productoras de SS se encuentra en el núcleo periventricular.

La somatostatina, después de ligarse a los receptores de membrana específicos, inhibe la liberación hipofisaria de GH, tanto basal como tras estimulación con la GHRH. El mecanismo íntimo de su actuación es desconocido. Sin embargo se cree que se debe, bien a una inhibición de los movimientos de calcio, bien a una hiperpolarización de la membrana celular tras incremento de la permeabilidad al ion potasio, o bien a una inhibición del sistema adenilato-ciclasa vía proteínas Gi. La SS inhibe también, aunque no totalmente, el efecto trófico de la GHRH sobre las somatotropas.

1.2.2. Hormona del crecimiento y pubertad.

Otra hormona que está muy directamente relacionada con la pubertad es la hormona del crecimiento, y al igual que las otras hormonas hipofisarias, la GH se secreta de forma episódica (55). Las investigaciones con ratas hembras han demostrado una gran variabilidad en los patrones de secreción de la GH (56).

Los picos de la GH relacionados con el sueño aparecen durante el primer año de vida, coincidiendo con la organización de los ciclos sueño-vigilia (57). Al iniciarse la pubertad la secreción de GH se produce a lo largo de las 24 horas, siendo mayor la secreción durante el sueño (58). Hasta el momento se desconoce cuál es el mecanismo responsable del inicio de este patrón secretor (59, 60). En comparación con los adultos, las frecuencias más rápidas se han demostrado en jóvenes, y los cambios en la amplitud de la fluctuación de GH relacionada con la edad están bien documentados, constatándose un aumento

alrededor de la pubertad que coincide con el estirón puberal. Con el paso del tiempo se observa un descenso en la amplitud de los pulsos (59).

La secreción espontánea de GH se representa en episodios de brusca liberación y de amplitud variable, que suele ser entre cuatro y ocho veces cada veinticuatro horas (51).

Durante las fases del sueño de "onda lenta", especialmente los estadios III y IV, estos picos de secreción son más amplios.

Los estudios realizados por COSTIN y cols en 1989 (61) con niños prepuberales y puberales sobre la secreción de GH durante veinticuatro horas revelan que la concentración de GH y su área bajo la curva, la amplitud de los pulsos y de los picos de secreción máxima son más altos en los púberes que en los prepúberes, durante el sueño. La concentración diaria de la GH muestra amplias variaciones individuales, y se sabe que una serie de situaciones clínicas aumentan su secreción como pueden ser el estrés, el ejercicio, el sueño, la hipoglucemia, etc. Existen picos secretores de la GH a lo largo de todo el día en ambos grupos, sin embargo, en los púberes aumentan durante el sueño nocturno. En los niños prepúberes se observa, además, un aumento de la concentración de GH en relación con las comidas (61).

Como se ha comentado anteriormente, durante la pubertad se produce un aumento de amplitud de los pulsos preexistentes y de la secreción media de GH. Este aumento es independiente de la frecuencia de los pulsos (62, 63).

Después de la pubertad se produce una disminución en la liberación de GH seguida de otro descenso en edades avanzadas de la vida (1).

ZADIK y col. realizan un estudio sobre la secreción integrada de GH durante veinticuatro horas en ciento setenta y tres individuos con edades comprendidas entre 7 y 75 años observando una clara influencia entre los niveles

de la GH integrada y la edad. Los niveles más altos de la GH tienen lugar durante la adolescencia (de los 15 a los 19 años), después de los 20 años los niveles de la GH descienden significativamente con la edad. No existen diferencias significativas entre varones y hembras de la misma edad. Por debajo de los 18 años y medio existe un pico máximo de secreción de la GH coincidiendo con el estadio 5 del desarrollo puberal (64).

La secreción de la GH está regulada por una compleja interacción de influencias de tipo estimulatorio o inhibitorio; las hormonas hipotalámicas, el GHRH y el SRIH o somatostatina son las encargadas de regular la secreción de la GH; a su vez, estas neurohormonas son reguladas por una serie de neurotransmisores y neuromoduladores como la dopamina, la noradrenalina, la serotonina, la acetilcolina, etc.

Es posible que este selectivo incremento en la amplitud de los pulsos de secreción de la GH, durante la pubertad, sea atribuido a un incremento de sensibilidad a los efectos estimulantes de la hormona liberadora de la GH (GHRH), a un incremento de los pulsos secretores de la GHRH, a un descenso del tono inhibitorio de la somatostatina o a una combinación de todos (63).

1.2.3. Hormonas adrenales.

Los andrógenos secretados por la suprarrenal son la dehidroepiandrosteronasulfato (DHA-S), dehidroepiandrosterona (DHA) y la D4-androstendiona, los cuales provienen de la zona fascicular y reticular de la corteza suprarrenal. Son esteroides derivados del colesterol. Por acción de una desmolasa la 17 OH-pregnenolona se transforma en dehidroepiandrosterona y la 17 OH progesterona en la D4 androstendiona; ésta, a su vez, se puede obtener de la dehidroepiandrosterona por la acción de una beta deshidrogenasa (45).

Parte de los andrógenos suprarrenales se transforma en testosterona en los tejidos periféricos, aunque la concentración de testosterona de origen adrenal es menor que la secretada por el testículo.

En la mujer, el 60% de la testosterona plasmática proviene de la conversión periférica de los andrógenos suprarrenales, mientras que, el resto de la testosterona plasmática procede del ovario.

La secreción de la DHA y su metabolito activo la DHA-Sulfato se producen de forma episódica y sincrónicamente con la del cortisol (65). La ACTH es la principal moduladora de su secreción. La ACTH es secretada, principalmente, en respuesta a las demandas de cortisol, con lo que se estimula la hidroxilación del colesterol, siendo la cadena final la producción de esteroides adrenales (45, 65). Aunque se puedan explicar los cambios de secreción de andrógenos suprarrenales mediante la regulación de la ACTH y de los esteroides secretados, cabe la posibilidad de que existan otros factores que también participen (66).

La acción más importante de los esteroides adrenales es la de controlar la aparición del vello axilar y púbico.

1.2.4. Modificaciones prepuberales y puberales de las hormonas adrenales.

Durante la vida fetal las cantidades de cortisol secretado son mínimas, la actividad de la 3 beta hidroxisteroide dehidrogenasa (3 B-HSD) está muy reducida, mientras que las concentraciones de las hormonas: la pregnenolona, la 17 OH-pregnenolona y sus sulfatos están aumentadas. En el segundo trimestre de la gestación la glándula suprarrenal aumenta de tamaño, llegando a pesar cuatro gramos; en el primer mes de vida sufre una involución en la zona fetal,

disminuyendo su peso a un gramo. Paralelamente a esta involución se la zona fetal se produce un descenso de la secreción de la DHA, de la pregnenolona y de la 17 OH pregnenolona.

A partir de los 6 años empieza a desarrollarse la zona reticular de la corteza suprarrenal y a aumentar la secreción de andrógenos suprarrenales. Este aumento de la secreción de andrógenos suprarrenales es el responsable de la aparición de los caracteres sexuales secundarios (45, 67, 68).

El mecanismo por el que se produce la adrenarquia es desconocido. La hipótesis de una acción permisiva de los andrógenos suprarrenales sobre la maduración del eje hipotálamo-hipofisario, en el momento de la pubertad, no ha sido demostrada.

El inicio de la actividad adrenal se produce aproximadamente dos años antes que el incremento de los esteroides gonadales sexuales. No obstante, estudios realizados con niños con insuficiencia suprarrenal indican que los andrógenos adrenales no son necesarios para el desarrollo puberal o el rápido aumento de la talla del adolescente. Así, las diferentes situaciones patológicas encontradas ponen en evidencia que la adrenarquia y la pubertad pueden estar disociadas (45).

Según se pone de manifiesto, en los diferentes trabajos publicados, el aumento de los andrógenos en ambos sexos, durante la pubertad, no sólo tiene su origen en las glándulas suprarrenales, sino que se debe también a la producción gonadal de andrógenos, aunque siempre en menor proporción (45, 69).

2. CAMBIOS MORFOLÓGICOS.

Desde la vida fetal hasta la etapa adulta, pasando por la infancia, el ser humano va creciendo en longitud y aumentando en peso, preparándose para su maduración, que tiene su momento crítico en la pubertad.

Este proceso de maduración que experimenta el individuo repercute en todo su organismo, produciéndose una serie de cambios morfológicos interrelacionados entre si, y que trataremos a continuación:

- Aparición de los caracteres sexuales secundarios.
- Modificación de los órganos reproductores.
- Aumento de la velocidad de crecimiento.
- Maduración esquelética.
- Modificaciones en la composición corporal.

2.1. APARICIÓN DE LOS CARACTERES SEXUALES SECUNDARIOS.

Los primeros signos del inicio de la pubertad se traducen en la aparición de los caracteres sexuales secundarios: desarrollo mamario, aparición del vello pubiano, desarrollo de los testículos y del pene, los cuales no se presentan al mismo tiempo en todos los niños, pudiendo variar su secuencia cronológica.

Con el fin de obtener una clasificación más específica del nivel de maduración puberal y de poder establecer más ajustadamente el criterio de normalidad, Tanner (1962) desarrolló una escala de índices de maduración sexual divididos en cinco estadios, basándose en la evolución secuencial del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios (70).

2.1.1. Desarrollo mamario.

Al referirse al desarrollo mamario es preciso hacer una diferenciación sexual:

a) Niñas: El aumento mamario en las niñas, conocido como **TELARQUIA**, es *una de las primeras manifestaciones físicas de la pubertad femenina*. Este aumento es atribuido al efecto estrogénico desencadenado por la elevación de esteroides sexuales que tiene lugar tras una respuesta ovárica al estímulo de gonadotropinas hipofisarias, en especial la FSH (23, 71).

La media de edad de inicio del desarrollo mamario es alrededor de los 11 años con un rango entre 8 - 13 años (2).

El crecimiento mamario progresa a través de 5 estadios establecidos por Tanner (70):

Estadio 1. Estadio infantil: no existen signos puberales.

Estadio 2. Aparece el "botón mamario". El pezón sufre una pequeña elevación sobre la mama y la areola aumenta su diámetro.

Estadio 3. Aumento de la mama y el pezón, adquiriendo aspecto de una mama adulta, pero en pequeño tamaño.

Estadio 4. La areola y el pezón forman una prominencia sobre el contorno mamario.

Estadio 5. Desaparece la prominencia característica del 4º estadio y la mama adquiere el contorno redondeado típico de una mama adulta.

El proceso completo del desarrollo mamario, desde el estadio 2 hasta el 5 puede ser de cuatro años; sin embargo, en ocasiones llega a ser tan corto como de un año y medio o tan largo como de nueve años (1).

Puede ser normal que se produzca al inicio del desarrollo mamario un crecimiento unilateral, transcurriendo, en ocasiones, algo más de 6 meses sin que se evidencie desarrollo en la mama contralateral (23). A veces, al inicio del brote del "botón mamario" aparece un pequeño dolor o molestias que se conoce por mastodinia y que suele ser transitorio.

b) Niños: Durante la pubertad el diámetro de la areola masculina aumenta. Es normal que se produzca también una pequeña tumefacción del tejido mamario subyacente, de forma uni o bilateral, a menudo dolorosa; es frecuente a los 13 años y no suele durar más que los dos primeros años del inicio puberal; en un 1,6% se puede mantener hasta los 17 años (72). En ocasiones, dicho tejido alcanza un diámetro de 4 centímetros (73).

Este es un fenómeno fisiológico puberal y se debe al aumento de los estrógenos de origen testicular producidos durante la pubertad masculina.

A veces, este aumento del tejido mamario es excesivo, creando en el joven una situación de conflicto emocional, siendo preciso realizar, en estos casos, un tratamiento quirúrgico.

Esta ginecomastia puberal debe ser diferenciada de las ginecomastias debidas a un exceso de estrógenos o de andrógenos, ya sean de origen tumoral o a las imputadas a agentes exógenos (administración local o general de medicamentos) (45). También hay que distinguirla de la adipomastia, acúmulo de tejido adiposo en exceso en la región mamaria.

2.1.2. Vello pubiano.

La **PUBARQUIA** o adrenarquia es el término empleado para expresar la presencia de vello en el pubis y que probablemente se deba al aumento de los andrógenos adrenales o a los andrógenos gonadales, en ambos sexos (21, 74, 75, 76).

La adrenarquía ocurre antes del pico de secreción de gonadotropinas, aproximadamente a la edad de 6 - 7 años. Su causa es desconocida.

Al inicio, el vello que recubre, en las niñas, los labios mayores, y en los niños, la zona púbica, es fino y corto. A medida que los andrógenos aumentan, se estimula selectivamente el desarrollo del vello y de las glándulas sebáceas. El vello aumentará de grosor y progresará en extensión hasta cubrir la zona púbica.

Su evolución se clasifica en 5 estadios (70):

Estadio 1. No existe vello púbico. El vello existente es similar en textura y en color al de la piel de los muslos.

Estadio 2. Presencia de un vello lacio o rizado levemente pigmentado.

Estadio 3. El vello, más oscuro y áspero, se extiende sobre la superficie del pubis.

Estadio 4. El vello tiene el aspecto del adulto, pero cubre una superficie menor.

Estadio 5. Distribución en forma de triángulo invertido en la mujer y de rombo en el hombre.

El vello púbico alcanza el estadio 5 antes de los 12 a 17 años de edad. Habitualmente este proceso puede completarse en 3 años, aunque puede oscilar entre 2 y 5 años. (1, 72, 77).

2.1.3. Genitales externos masculinos.

A partir de los 9 años los genitales externos masculinos, el pene y las bolsas escrotales, comienzan a aumentar su tamaño. Al mismo tiempo que esto ocurre se produce un cambio de la piel de los genitales externos. Las dimensiones del pene, longitud y volumen, son muy variables según los individuos. En algunos niños, este hecho, puede retrasarse hasta los 14 o más años (1).

El desarrollo completo de los genitales evoluciona a través de 5 etapas o estadios (70):

Estadio 1. Aspecto infantil.

Estadio 2. Los testículos y el escroto aumentan de tamaño, la piel escrotales cambia de color y textura.

Estadio 3. El pene aumenta de longitud. Los testículos y el escroto continúan creciendo.

Estadio 4. Se produce un aumento considerable de la longitud y amplitud del pene, se desarrolla el glande. Continúan creciendo el escroto y los testículos. La piel del escroto se oscurece.

Estadio 5. Desarrollo genital adulto.

Pueden transcurrir 5 años o más en alcanzar el desarrollo genital completo. En algunos niños este proceso puede llevarse a cabo en 2 años, así, en unos ha finalizado a los 13 años, mientras que para otros, los que maduran más tarde, puede continuar hasta los 18 años o más.

Se puede considerar como el *primer signo de madurez gonadal* cuando el volumen testicular es de 4 ml (26). Habitualmente el volumen testicular inicia su aumento antes de que aparezcan otros signos de desarrollo puberal: a los 9 - 12

años, y es muy rápido a la edad de 17 - 18 años. Entre los 13 - 14 años la velocidad de aumento del volumen testicular es de 3,8 ml/año. Este aumento rápido del volumen testicular ocurre un año antes del pico de velocidad, y coincide con los estadios 2 - 3 de la pubarquía (78).

2.1.4. Menarquia.

Conforme se acerca la pubertad aumenta la amplitud de los niveles de gonadotropinas produciéndose una cantidad de estrógenos suficientes para inducir la hiperplasia endometrial. Cuando esta hiperplasia alcanza el grado de desarrollo suficiente y coincide con la disminución de los niveles de estrógenos (deprivación estrogénica) se produce un sangrado menstrual, al que se le denomina **MENARQUIA**.

La aparición de la menarquia se asocia con un rápido incremento del nivel plasmático de la LH, mientras que, el cambio que experimenta la FSH apenas es significativo (79).

La menarquia es *uno de los últimos eventos en la secuencia de los cambios puberales femeninos* y el más capital.

En la mayoría de las niñas la primera menstruación tiene lugar a los 2 años de iniciarse el desarrollo mamario, coincidiendo con el estadio 4 de Tanner, aunque un 25% la puede tener en el estadio 3; aproximadamente a los 3,3 años del inicio del estirón puberal y 1,1 año después del pico de máxima velocidad , esto es, durante la desaceleración del crecimiento (80).

En la última centuria se ha podido observar como la menarquia tiende a presentarse en edades más tempranas (81). El avance secular de la menarquia en

el último siglo ha sido de 2,3 meses cada 10 años (82). Estudios recientes indican que esta tendencia está cesando.

En el Reino Unido y en algunos países de la Europa septentrional dicha edad media se sitúa en los 12,5 años (83).

El 95% de las niñas de Europa occidental tienen la primera menstruación entre los 11 y 13 años de edad (1). Las europeas del nordeste la tienen más tarde que las europeas del sudeste (84, 85). En España la edad de la menarquia es similar a la media europea; según datos aportados recientemente por CASADO DE FRIAS (*El crecimiento y sus trastornos*-Ingreso en la Real Academia de Medicina. 1992) (86), su aparición, entre las españolas, se viene produciendo a los 12,8 años.

Trabajos como el de TOJO (87), realizado en 1980 con la población gallega, sitúan a los 12,7 años la edad media de la aparición de la menarquia (rango 9,7 - 15,7), debutando más precozmente en las niñas del area urbana (12,4 años) y costera (12,2 años) que en las del medio rural (13,2 años).

Desde hace muchos años se sabe que la edad de la menarquia está relacionada con factores genéticos (88), pero existen otros factores que también inciden como los socioeconómicos, culturales, nutricionales (81, 89) así como la edad del desarrollo puberal de los progenitores (1).

La aparición de la primera menstruación puede depender de la composición corporal. FRISEH y REVELLE (1970) estimaron que la presentación de la menarquia coincide con una masa adiposa de 11,5 Kg y con una porcentaje de grasa corporal del 24% (90). Cuando tiene lugar la primera menstruación, según ROY, la altura media de las niñas se sitúa en 155 cm y el peso medio en 43,9 Kg (80), mientras que para FRISEH en 158 cm y en 48 Kg respectivamente (90).

Una vez que aparece la menarquia las niñas pueden llegar a incrementar su talla entre 5 y 8 cm (90).

2.1.5. Espermarquia.

La **ESPERMARQUIA** o inicio de la emisión de esperma implica la puesta en marcha de la espermatogénesis. La presencia de esperma en la orina, por vez primera, es muy variable entre los jóvenes; normalmente, tiene lugar alrededor de los 13 años de edad (rango 12 - 15,7 años) (91). Precede al pico del estirón puberal y suele coincidir con un volumen testicular entre 6 y 10 ml (estadio 3 de Tanner). Se produce tras una secreción importante de testosterona (2). Y, en la secuencia temporal de los cambios puberales, tiene lugar antes que la menarquia en las niñas (91).

2.1.6. Vagina.

La vagina antes de la pubertad mide aproximadamente 4 cm y tiene una mucosa inmadura, con una capa basal bien definida, y una superficial con muy pocas células. En esta etapa no existe cornificación. Los cambios citológicos de la mucosa vaginal empiezan a manifestarse antes del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, y es habitualmente uno de los primeros signos evidentes de inicio puberal. A medida que los niveles de estrógenos se elevan, la cantidad de células superficiales va aumentando hasta adquirir el patrón adulto. Las células basales o basófilas son reemplazadas por células acidófilas.

Por el efecto estrogénico la vagina aumenta el eje longitudinal, continuando su crecimiento hasta la menarquia o hasta poco después de ésta, llegando a alcanzar una longitud de 10,5 a 11,5 cm.

Antes de la pubertad el ph vaginal es neutro o alcalino, pero un año antes de la menarquia, por influjo de los estrógenos, la mucosa vaginal aumenta su secreción produciéndose glucógeno, el cual es transformado en ácido láctico por acción de los bacilos saprofitos de Döderlein, manteniéndose así un ph ácido. Este ph ácido ejerce un papel protector frente a las infecciones vaginales (45).

2.1.7. Vulva.

Debido al depósito gradual de grasa, el monte de venus se agranda, al igual, los labios mayores aumentan de tamaño y desarrollan unos pliegues en su superficie. Los labios menores se pigmentan. La mucosa vulvar se vuelve más húmeda. El clítoris aumenta de tamaño y el montículo uretral se hace más prominente. Es frecuente la presencia de leucorrea. Se activan las glándulas vestibulares de Bartolin (1).

2.1.8. Vello axilar.

El vello axilar suele manifestarse alrededor de los 12,5 años y adquiere su aspecto adulto entre 15 y 18 meses. Su aparición parece estar relacionada con la secreción de andrógenos suprarrenales y tal vez los estrógenos intervengan muy poco (1).

2.1.9. Vello facial, del tronco y de las extremidades.

El vello facial, del tronco y de las extremidades se desarrolla de forma variable según los individuos y las razas. La extensión corporal del vello masculino se completa cinco años más tarde del comienzo de la Pubertad (45).

2.1.10. Glándulas apocrinas axilares y vulvares.

Las glándulas apocrinas comienzan a activarse al mismo tiempo que hace su aparición el vello en dichas regiones y su secreción adquiere un olor peculiar.

2.1.11. Cambio de voz.

Alrededor de los 14,5 años los niños comienzan a sufrir cambios en la voz, que al año adquiere el timbre y tono del adulto. Se debe a la hipertrofia de la laringe y al engrosamiento de las cuerdas vocales por efecto androgénico (1).

2.2. MODIFICACIÓN DE LOS ÓRGANOS REPRODUCTORES.

2.2.1. Ovarios.

Los ovarios al nacimiento contienen alrededor de 2 millones de ovocitos, formando la mayoría folículos primordiales. En los años siguientes gran parte de estos folículos se atresian, mientras que los folículos restantes aumentan de tamaño quedando tan sólo 200.000 a 300.000 folículos primordiales al final de la infancia (45).

Desde los años 50 se sabe que los ovarios de las niñas normales pre-puberales pueden contener pequeños quistes (92). La formación de los pequeños quistes fue atribuida a la acción de las gonadotropinas ya que los fetos anencefálicos no tienen ovarios poliquísticos (93). Al realizar autopsias a niñas muertas en accidentes automovilísticos, el examen de los ovarios mostró que los cambios morfológicos aparecen mucho tiempo antes de la pubertad.

Para realizar un estudio morfológico de los ovarios se dispone de la ecografía pélvica, la cual nos permite realizar un examen inocuo e indoloro de los órganos pélvicos evitando la radiación. Gracias a este método se ha podido estudiar la evolución del ovario y del útero en la edad pediátrica y elaborar curvas de crecimiento de los órganos genitales desde el nacimiento hasta la adolescencia (94, 95).

La forma de los ovarios es ovalada con un contorno liso y una estructura carente de homogeneidad, la ecodensidad es baja, los tejidos que los rodean son altamente ecogénicos y a veces varían de posición, por ello en ocasiones la exploración ecográfica de los ovarios puede resultar difícil. Es preciso disponer de un equipo de alta resolución para identificar los ovarios en las niñas. Después de la menarquia la identificación del órgano es mucho más fácil, debido al número creciente de quistes foliculares (96).

El volumen ovárico es relativamente estable antes de la pubertad, oscilando entre 0,4 a 1 ml. Debido a esta relativa estabilidad es correcto definir como prepuberales todos los ovarios menores de 1 ml de volumen. Al llegar a la pubertad los ovarios sufren un aumento debido a la proliferación del estroma y del aumento de tamaño de algunos folículos primordiales, alcanzando, en esta etapa, un volumen de 4 ml. (97). En los dos primeros años previos a la menarquia este aumento se exagera, pudiendo pesar de 3 a 4 gr. En la etapa adulta el volumen medio de los ovarios es de 6,5 ml y su peso medio es de 6 gr. (45, 97).

El volumen ovárico es mayor en pacientes con pubertad precoz (98). En la telarquia simple el tamaño puede ser similar al de niñas prepuberales de igual edad, en ocasiones puede ser mayor, ello podría estar relacionado con una activación parcial del eje hipotálamo-hipofisario-ovárico. En las pubarquias precoces el ovario no difiere del de las niñas prepuberales (1, 94).

En los ovarios de las niñas prepuberales se pueden encontrar de 3 a 4 folículos de hasta 5 mm de diámetro. Estos folículos aislados pueden crecer y regresar a lo largo de la infancia. Alrededor de los 8.5 años, antes de la aparición de otros signos de desarrollo puberal, el ovario desarrolla una morfología multiquistica, conteniendo más de 6 folículos de 4 mm de diámetro. Por encima de los 12 años estos folículos suelen ser mayores de 9 mm., y algunos de estos folículos pueden crecer y atrofiarse sin que haya ovulación. Este patrón multiquistico, que se presenta en todas las niñas antes de la aparición de folículos dominantes y de ciclos menstruales ovulatorios pueden ser interpretados como una respuesta normal del ovario a la secreción pulsátil de gonadotropinas (1, 99).

2.2.2. Útero.

En la recién nacida el útero es ligeramente de mayor tamaño que el tamaño prepuberal debido al efecto estimulador de los estrógenos maternos. Este aumento se produce a expensas del cuerpo uterino. Al mes, el útero ya adopta una configuración prepuberal con una relación cuerpo-cervix 1:2. El volumen uterino se mantiene estable durante el primer año de vida y aumenta lentamente y gradualmente desde los 7 años a los 10 años. Durante este período prepuberal, el útero no está flexionado y ocupa un plano vertical.

Para algunos autores (99) hasta los 7 años el tamaño uterino no está influenciado por la edad, pero a partir de dicha edad se aprecia un aumento uterino edad-dependiente jugando al mismo tiempo un papel importante los esteroides sexuales (99, 100).

En la pubertad el útero va a presentar modificaciones tanto en su situación, en su tamaño, como en sus características morfológicas. Así, el ***crecimiento uterino es uno de los primeros signos de pubertad en las niñas.*** este crecimiento

ocurre antes de que aparezcan los caracteres sexuales secundarios visibles, y se debe al aumento del miometrio bajo el efecto de los estrógenos. Un poco antes de la menarquia experimenta su principal aumento de grosor, al mismo tiempo que el cuello uterino aumenta de tamaño, adquiriendo su forma adulta. Y sus glándulas se activan produciendo una secreción mucosa (1).

El útero prepuberal tiene una longitud media de 28 mm y una anchura media de 8 mm, mientras que el puberal puede alcanzar un largo medio de 67 mm y 25 mm de ancho medio (97).

2.2.3. Testículos.

En el recién nacido los testículos contienen túbulos seminíferos ricos en espermatogonias y numerosas células de Leydig. Las células de Leydig disminuyen rápidamente, aunque algunos permanecen hasta los 3 meses después del nacimiento.

Durante la infancia el diámetro de los túbulos seminíferos oscila entre 50 - 80 mm (1); son sólidos y contienen, sobre todo, células de Sertoli y algunas espermatogonias, en tanto que van desapareciendo las células de Leydig (45).

Alrededor de los 6 años se inicia el desarrollo de la luz de los túbulos seminíferos y comienza el aumento de tamaño de los mismos, que se extiende hasta la pubertad. Tiene lugar la diferenciación de las células de Sertoli y la división de las espermatogonias situadas basalmente, que indican el desarrollo del tejido germinal hacia la espermatogénesis. Al mismo tiempo que se inicia la actividad mitótica en el tejido germinal las células de Leydig reaparecen (45).

Antes de la pubertad el volumen testicular raramente es mayor de 3 ml; dicho volumen en el varón adulto varía entre 12 - 25 ml, con un peso medio de 20 gramos.

Para valorar el tamaño testicular se emplea el orquidómetro de Prader, que se basa en la comparación con estándares volumétricos conocidos, consistente en una serie de ovoides de madera o de plástico montados en una cuerda y numerados según su volumen en ml (1 a 25 ml) (78).

2.3. AUMENTO DE LA VELOCIDAD DE CRECIMIENTO.

El crecimiento del individuo empieza en la vida intrauterina e irá experimentando una serie de modificaciones a lo largo de toda su evolución; comienza siendo una *sóla célula*, el *óvulo fecundado por el espermatozide*. Esta célula se dividirá múltiples veces, las células resultantes se irán diferenciando hasta dar lugar al individuo adulto, de tamaño, morfología y características específicas. En este proceso se asocian dos fenómenos: el crecimiento o aumento de tamaño del nuevo ser y la *diferenciación o desarrollo de sus distintos órganos*.

Son múltiples las interacciones entre factores maternos, placentarios y fetales condicionados por el genotipo fetal que intervienen en el crecimiento durante el periodo intrauterino (101). Posteriormente, en las etapas prepuberal y postpuberal, se conjugan otros factores como son genéticos, nutritivos, hormonales, sociales, emocionales, culturales, etc. (13).

Desde el nacimiento hasta la pubertad la talla es casi idéntica para los dos sexos con una pequeña diferencia en favor de los varones.

La velocidad de crecimiento antes de la pubertad es igual en ambos sexos, durante el primer año de vida postnatal alcanza el nivel máximo para descender

progresivamente hasta la época prepuberal, en la que el ritmo del crecimiento disminuye, pudiendo ser de 3 a 6 cm./año..

Alrededor de los 7 años, coincidiendo con la adrenarquia, esta disminución de la velocidad de crecimiento experimenta una pequeña aceleración, conocida como el " **brote puberal** ". Este hecho se atribuye a la secreción de andrógenos de la corteza suprarrenal, aunque no está totalmente claro, ya que la duración de esta aceleración en el crecimiento es corta para el progresivo aumento de la secreción de andrógenos suprarrenales.

Así, uno de los acontecimientos más importante del desarrollo puberal lo constituye el *estirón puberal*.

El *estirón puberal* consiste en un *incremento súbito de la velocidad de crecimiento* hasta alcanzar un pico máximo, que se mantiene un corto periodo de tiempo.

Este *estirón puberal* se caracteriza por tres fases:

- a) Se inicia en el momento de mínima velocidad de crecimiento prepuberal.
- b) Su fase máxima de crecimiento coincide con el pico puberal
- c) Finaliza cuando el crecimiento prácticamente ha terminado (se alcanza el 99% de la talla adulta).

La pubertad en ambos sexos dura una media de 5,2 años, y existe una relación temporal entre el incremento de la velocidad del crecimiento y la aparición de los caracteres sexuales. En las niñas, el pico máximo de crecimiento se produce después de la aparición de la telarquia (Estadio 2 de Tanner) y en los niños hacia el final del desarrollo puberal (102).

En los dos sexos se consigue la madurez puberal 1 año antes de que se alcance el 99% de la talla adulta.

Para TANNER (70, 103) el aumento medio de estatura desde que se inicia el estirón puberal hasta el cese del crecimiento es de 25 cm. en las niñas, y de 28 cm. en los niños. Durante el primer año de la pubertad la velocidad media de crecimiento en las niñas es de 7,5 cm. y de 5,5 cm. en el segundo año; en el caso de los niños, es de 8,7 cm. y de 6,5 cm., respectivamente (45, 80). Durante el año de mayor crecimiento las niñas ganan una talla de 6 a 11 cm. y los niños de 7 a 12 cm. (45).

La talla definitiva parece estar más en relación con el tiempo total que dura el brote puberal, que con la edad en la cual éste se inicia o el pico máximo de velocidad alcanzado (104).

La menarquia se presenta habitualmente después de haberse alcanzado el pico máximo de velocidad de crecimiento y después de la misma persiste un crecimiento residual, que oscila entre 5 - 8 cm.

Se ha especulado mucho acerca de cuál sería la causa de este estirón puberal, atribuyéndose, entre otras, a la acción de los esteroides sexuales sobre el crecimiento epifisario. Se sabe que la testosterona tiene un importante efecto anabólico y, por tanto, estimula el crecimiento (1).

En el niño el estirón puberal es más importante que en la niña. En éstos se piensa que el efecto está influenciado por la acción combinada de la GH y de la testosterona (78). En las niñas se cree que son los esteroides ováricos los que juegan un papel preponderante en el crecimiento más que los esteroides suprarrenales (105, 106); se ha podido constatar por ecografía pélvica, cambios en el tamaño ovárico durante el estirón puberal (105). Otro hecho importante es el aumento de secreción de hormona del crecimiento (GH) durante la pubertad.

La GH, al igual que el resto de las hormonas hipofisarias, se segrega de forma pulsátil. Al iniciarse la *pubertad se produce un incremento significativo de la amplitud de los pulsos de secreción hormonal, sobre todo por la noche*. Este aumento en la secreción de la GH ha sido atribuido a los estrógenos sexuales; sin embargo, la ausencia en los dos sexos de sincronía entre las concentraciones máximas de estas hormonas indica que la secreción puberal de GH está modulada por otros factores distintos a los esteroides sexuales (107). También se ha sugerido que el estirón puberal esté controlado por factores centrales en lugar de gonadales, esta teoría se apoyaría en la existencia de sincronía entre la secreción pulsátil de LH y GH durante la pubertad. La acción conjugada de las hormonas sobre el cartílago de crecimiento parece representar un equilibrio óptimo entre los procesos de maduración/diferenciación por una parte, y de multiplicación por otra. La resultante se traduce en un buen pico de crecimiento puberal (108).

Es preciso medir la talla en más de una ocasión durante un período y dividir el incremento de estatura por el tiempo transcurrido para establecer el ritmo correcto de crecimiento de un niño o una niña.

Hay que interpretar con precaución la velocidad de crecimiento durante períodos cortos. Es necesario que las mediciones se efectúen con precisión, por ejemplo, con un estadiómetro tipo HARPENDER, y debe hacerlas la misma persona, para minimizar los errores.

Existen gráficas representativas de las velocidades de crecimiento de ambos sexos, que nos permiten situar la velocidad de crecimiento de un individuo y comprobar si ésta se desvía de las líneas de percentiles. Destacan los estudios longitudinales realizados por Tanner y Whitehouse en Inglaterra en 1976 (70). También los valores absolutos de dicha velocidad pueden ser expresadas en unidades de desviaciones estándares (13).

2.4. MADURACIÓN ESQUELÉTICA.

La osificación o maduración esquelética, es un buen indicador de progreso en el crecimiento, ya que es el parámetro que con el tiempo va a sufrir unas variaciones más o menos estables y continuadas y que se interrelacionan con el resto de los procesos biológicos.

Conforme el hueso crece, experimenta unas transformaciones, adquiriendo un mayor grado de osificación. La maduración de los núcleos epifisarios del esqueleto tiene lugar de forma ordenada, se comienza con su aparición en el lactante y se prolonga hasta su formación completa y fusión con el resto del hueso al terminar la pubertad. Este grado de osificación se puede valorar radiológicamente. Por conformidad se emplea la radiografía de la mano y muñeca para calcular la madurez ósea y se valora comparativamente con las imágenes radiológicas de referencia, recopiladas en unos atlas por el método del Atlas de GREULICH y PYLE (109) o por el método numérico de TANNER y WHITEHOUSE (110).

El método de GREULICH y PYLE (109) fue publicado en 1954 por GREULICH y PYLE; se trata de un atlas de ejemplos de radiografías de mano y muñeca izquierda de niños sanos de diversas edades. Las radiografías fueron realizadas a niños norteamericanos de un estatus socioeconómico alto y procedían de un estudio longitudinal. La edad ósea calculada por este método consiste en comparar cada hueso de la mano y del carpo con los estándares de las distintas edades y sexo.

El método numérico de TANNER y WHITEHOUSE (TW2) determina la edad ósea basándose en el grado de desarrollo de las epífisis distales del radio, cúbito y de los huesos cortos de la mano izquierda. Se le denomina RUS-TW2 (iniciales de las palabras inglesas radio, cúbito y huesos cortos de la mano). A cada grado de osificación se le designa un valor numérico, la puntuación final es

la resultante de la suma de las puntuaciones individuales de cada hueso. El resultado se compara con unos valores preestablecidos en una tabla que nos indicará la edad ósea del individuo. Este método es más exacto que el de GREULICH y PYLE, pero más difícil de aplicar.

La edad ósea en la que se inicia la pubertad es muy variable, así unas niñas pueden presentar el inicio del desarrollo mamario cuando su edad ósea está entre los 8 - 14 años (1), y parece guardar una relación más estrecha con la aparición de la menarquia que suele coincidir con los 13 - 14 años de edad ósea (80, 111).

Existe una diferenciación en cuanto a la maduración ósea entre los dos sexos. Las niñas son siempre más maduras esqueléticamente que los niños desde el momento del nacimiento y concluyen su crecimiento 2 años antes por término medio. Este hallazgo se cumple en todas las poblaciones (110).

La maduración esquelética se halla bajo control endocrinológico aunque se desconocen en gran medida los detalles sobre la acción de las diferentes hormonas. Las hormonas que predominan en cada etapa del desarrollo son distintas y no actúan todas sobre los mismos grupos de huesos. Los niños con déficit de gonadotropinas y, por tanto, de esteroides sexuales, dejan de madurar esqueléticamente tras una edad ósea RUS por el TW2, de 12,0 - 14,0 años en los niños, o de 11,0 - 13,0 años en las niñas. A partir de ese momento es necesaria la administración de **esteroides sexuales** para la maduración y la fusión de las epífisis. Sin embargo, ejercen muy poco efecto sobre los huesos del carpo que, en ausencia de esteroides sexuales, maduran prácticamente hasta el estado adulto (110). Otras hormonas como las **hormonas tiroideas** son necesarias para que maduren a un ritmo normal, tanto los huesos del carpo como los del resto de la mano (110). El exceso de **andrógenos suprarrenales** o de **testosterona** en la primera infancia produce un rápido avance de la edad ósea (110). El **cortisol** retrasa la maduración esquelética a dosis no muy superiores a la tasa normal de

secreción (110). La **hormona del crecimiento**, probablemente ejerce su efecto sobre la maduración esquelética a través de la somatomedina C. Por sí misma la hormona del crecimiento no actúa sobre el cartilago aislado, mientras que sí lo hace la somatomedina (110). Los efectos de la GH se modulan a través de las **somatomedinas**, a las que se conocen hoy en día como factores del crecimiento de tipo insulínico. Los dos tipos principales son la IGF I, que es idéntica a la Somatomedina C, y la IGF II. Parece ser que la GH estimula a la IGF I, la cual actuaría sobre el crecimiento óseo; en diversos estudios se ha visto que los niveles de IGF I están más elevados en los niños púberes que en los prepúberes (61).

En una serie de enfermedades críticas la maduración esquelética puede retrasarse, como por ejemplo, en la enfermedad celíaca, en algunas enfermedades metabólicas y en enfermedades renales (110).

En otras ocurre lo contrario; VEJVODE y GRAND (1971) han observado que en la pubertad precoz la maduración RUS se halla considerablemente avanzada con respecto a la puntuación de los huesos del carpo (110).

Uno de los objetivos de la valoración de la maduración esquelética de la **predicción de la talla adulta**, a partir de la talla en la infancia y primera adolescencia. Esta predicción tiene interés clínico en los casos de niños que padecen, en sentido literal, retraso del crecimiento o aumento excesivo de la estatura (112). Los métodos más utilizados para la predicción de la talla adulta son los descritos por BAYLEY y PINNEAU (1952), ROCHE-WAINER y THISSEN (1975) y TANNER (TW2) (1975) (112).

La talla de un individuo está controlada genéticamente; de ello se deduce la importancia que tendrá, sobre la talla final de un niño, la talla de sus progenitores (112 bis). Es difícil conocer el potencial genético heredado. Sin embargo, en un intento de calcularla se han aplicado múltiples fórmulas, siendo la

más utilizada en la práctica diaria la consistente en calcular la media aritmética entre la talla materna y la paterna, a la que se le suman 6,5 cm. en el caso de los niños y se le resta 6,5 cm. en el de las niñas. La cifra de 6,5 cm. procede de dividir entre 2 los 13 cm que corresponden a la diferencia media que existe entre la talla de la población masculina y femenina, a nivel del percentil 50.

2.5. CAMBIOS EN LA COMPOSICIÓN CORPORAL.

2.5.1. Tejidos blandos.

En la infancia la proporción entre masa esquelética y grasa corporal es bastante similar en los dos sexos. Sin embargo, existe cierta tendencia a la acumulación de grasa más en las niñas que en los niños. Este acúmulo de grasa suele iniciarse a partir de los 8 años y se prolonga hasta la pubertad, y disminuye cuando tiene lugar el estirón puberal (1). Durante la pubertad, en los hombres, el acúmulo de grasa, experimenta una regresión, mientras que en las mujeres continúa (1).

Se ha intentado relacionar la grasa corporal y la distribución de la misma con los perfiles hormonales plasmáticos de niños que iniciaban el desarrollo puberal, pero no se ha encontrado relación entre la grasa corporal total y los niveles de estrógenos y gonadotropinas. Sin embargo, las niñas que presentaban grasa localizada en las caderas tenían unos niveles más altos de esteroides sexuales y gonadotropinas; las que tenían un predominio de grasa abdominal presentaban unos niveles plasmáticos de estradiol total más elevados y una relación andrógenos/estrógenos plasmáticos baja, posiblemente determinada por un aumento del proceso de aromatización andrógenos-estrógenos a nivel del tejido adiposo abdominal. Estos hallazgos sugieren que en etapas tempranas del desarrollo puberal femenino existe una relación recíproca entre la distribución de

grasa corporal, niveles plasmáticos de esteroides sexuales y disponibilidad de los mismos (113).

La administración de estrógenos hace que el hombre desarrolle un patrón de distribución de tejido graso similar al de la mujer. Y se ha postulado que la testosterona endógena ejerce un papel preventivo sobre la distribución del tejido graso según el patrón femenino (1).

2.5.2. Peso.

El aumento del peso en la pubertad alcanza alrededor del 50% del peso ideal del adulto (114). El aumento del peso puberal se debe a la aceleración del crecimiento y al aumento de tamaño de diversas vísceras.

2.5.3. Masa muscular.

En los niños se produce un aumento de masa muscular debido a la hiperplasia e hipertrofia de las fibras musculares inducida por la testosterona. Ello condiciona que los niños tengan una mayor fuerza. En las niñas el aumento de la masa muscular es menos marcado (114).

2.5.4. Masa eritrocítica.

La cifra de hematíes y de hemoglobina aumenta. En el varón, este incremento es mayor y es secundario a los niveles crecientes de andrógenos circulantes (114).

2.5.5. Cambios bioquímicos.

Los cambios bioquímicos son un reflejo del crecimiento. Se eleva la fosfatasa alcalina, que expresa el aumento de actividad osteoblástica paralela a la velocidad de crecimiento. Durante la pubertad se produce un recambio proteico. La hidroxiprolina es un buen índice del "**turn-over**" del tejido conjuntivo del cartilago y de los huesos, e igualmente aumenta de forma paralela a la velocidad de crecimiento (114, 114 bis).

Se aprecia un ascenso en la eliminación de creatinina urinaria, en relación con la masa muscular y que es mayor en el sexo masculino (46).

El calcio aumenta. Los hombres retienen más calcio que las mujeres, de ahí que el esqueleto masculino sea más fuerte que el femenino.

Los niveles séricos de hierro y de ferritina también varían. Alrededor de 1/3 del hierro corporal es almacenado en las células como ferritina; al iniciarse la pubertad aquellos ascienden.

2.5.6. Órganos internos.

El cerebro, el hígado y los riñones experimentan un crecimiento, aunque es menor que el de la masa muscular y esquelética. Se incrementa la tensión arterial y del ritmo cardíaco, que posteriormente decrece. Aumenta la capacidad máxima respiratoria y el volumen de reserva respiratoria.

3. CAMBIOS PSICOSOCIALES.

Como ya hemos comentado, durante el desarrollo puberal, el ser humano sufre una gran transformación. Son muchos los cambios que experimenta, no sólo fisiológicos y endocrinos, sino también en el proceso cognitivo y en el área social.

En ambos sexos, el razonamiento concreto, típico de la infancia, se transforma en el razonamiento abstracto característico del adulto, se adquiere la aceptación del juicio moral, el conocimiento de la propia identidad, la capacidad de la autodeterminación e independencia y se establecen las relaciones interpersonales adultas. Se instaura una sexualidad tipo adulto definida, generalmente, hacia el sexo opuesto.

Todos estos procesos siguen una secuencia cronológica (115), diferenciada en tres fases evolutivas: puberal, de transición y adolescencia (116).

La **fase puberal** abarca los dos primeros años del proceso puberal. Se caracteriza por las tensiones emocionales que ocasionan los cambios fisiológicos. Los deseos edípicos reprimidos a nivel inconsciente se intensifican, y la tensión generada no puede ser canalizada de forma apropiada. Esto hace que el púber sienta que su vida está sin control. Las niñas generalmente vivencian el proceso menstrual como una experiencia desagradable.

La rápida sucesión de los cambios que experimentan les ocasionan numerosas preocupaciones. El sentir su cuerpo fuera de control, les hace pensar en ocasiones que su mente está, también, fuera de control. Les preocupa que los cambios de su cuerpo sean anormales. Son frecuentes las irregularidades en los patrones de sueño y de alimentación.

Existe una intensificación del apetito sexual, llegando a elaborar mecanismos de defensa.

Es difícil la comunicación con los adultos, sobre todo en los casos en los que no se ha establecido el razonamiento abstracto. Llegan a desafiar a la autoridad paterna.

La **fase de transición** se inicia a los dos años de comenzar la pubertad y puede durar dos años. Se desarrolla el razonamiento abstracto. Se cuestionan los sistemas de valores y buscan modelos con los que identificarse. Comienza la renuncia a la dependencia paterna. La sexualidad es intensa en esta etapa, y aunque se expresa habitualmente a través de la fantasía, son frecuentes los amores platónicos.

La **fase de adolescencia** empieza a los cuatro años de iniciada la pubertad y se extiende a los tres o cuatro años siguientes; finaliza cuando se establecen las relaciones adultas. Se experimentan fuertes sensaciones y emociones, y se inician las relaciones con el sexo opuesto. Habitualmente se tiene la primera pareja formal, y esta relación se llega a vivenciar de manera especialmente intensa. Se realizan proyectos futuros en relación con la profesión, con el matrimonio. Se plantean la posibilidad de llevar una vida independiente del núcleo familiar. Se exploran temas de importancia filosófica, política y social. Se aprende a aceptar la autoridad de otros adultos.

Aunque siempre se ha creído que el adolescente pasa por períodos conflictivos, son pocos los adolescentes que presentan grandes alteraciones internas o conductuales. La mayoría de los conflictos familiares son debidos a hechos anecdóticos, como disparidad de criterios. Por lo general los adolescentes más conflictivos pertenecen a núcleos familiares con problemas acusados y cuyos padres tienen unos criterios educativos inconsistentes y anómalos. Si existe una dinámica familiar armónica y coherente, el adolescente asume los valores de sus padres y se identifica con los criterios educativos que estos le transmiten (116).

B. SITUACIONES EN LAS QUE SE PRODUCE UN ADELANTO DEL DESARROLLO PUBERAL.

Los factores que influyen en la aparición de la pubertad en una determinada edad son diversos, como veremos. Entre ellos son relevantes los familiares; se sabe que existe una similitud en la edad de presentación de la pubertad en el mismo núcleo familiar. Así mismo los defectos nutricionales retrasan el inicio de la pubertad, la sobrealimentación la adelanta.

El avance de la edad de la menarquia constituye la mejor medida de la aceleración secular de la pubertad. Así, la primera menstruación pasó de los 17 años a los 13 años entre 1840 y 1950 en Noruega y de 14,2 años a los 12,9 entre 1905 y 1955 en los Estados Unidos de América (86, 87).

Basándose en datos estadísticos resultantes de los estudios de la secreción de gonadotropinas (29, 79), convencionalmente, se han establecido los límites cronológicos del inicio puberal a los 8 años en las niñas y a los 9 años en los niños. En ocasiones, surge un adelanto temporal en la aparición de los caracteres sexuales secundarios, estableciéndose tres situaciones clínicas que merecen especial atención:

- 1.- Pubertad precoz verdadera
- 2.- Telarquia precoz
- 3.- Pubarquia o adrenarquia precoz

1. PUBERTAD PRECOZ VERDADERA.

La **pubertad precoz verdadera** es definida por la puesta en marcha del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal gracias a la secreción pulsátil de LHRH, condicionando la aparición de los caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en las niñas y de los 9 años en los niños (1, 117).

Es más frecuente en el sexo femenino que en el masculino. Aproximadamente el 90% de los pacientes son niñas (2). Este hecho es atribuido a que las niñas probablemente tengan un umbral mucho más bajo para la secreción pulsátil de gonadotropinas en respuesta al GnRH (13). Un 1% de las niñas pueden desarrollar sus primeros signos sexuales secundarios antes de los 8 años (118).

Parece ser que se presentan más casos de precocidad sexual coincidiendo con los meses de primavera (119).

Para BONEH (1989) en el 74% de las niñas con pubertad precoz verdadera los signos de desarrollo puberal aparecieron entre los 6 y 7 años de edad (119).

La aceleración del crecimiento es habitualmente el primer signo, en ocasiones pueden crecer 1 cm por mes (45). La aceleración de la maduración ósea es igual o mayor que la del crecimiento (45).

La aparición de los caracteres sexuales secundarios sigue una secuencia similar a la de la pubertad normal, exceptuando que los niños presentan una *aceleración del crecimiento coincidiendo con un volumen testicular menor al que corresponde en la pubertad normal* (45).

Las metrorragias se presentan de forma irregular y no es infrecuente que aparezcan antes que el aumento mamario (45, 120).

Las consecuencias psicológicas en las precocidades sexuales son variables. (121). Como ha escrito MONEY: "***El cuerpo madura sexualmente primero, la mente después***" (122). En los niños un exceso de vigor sexual puede desencadenarles alteraciones del comportamiento. La aparición del instinto sexual, en un momento en el que el niño no ha adquirido la madurez necesaria, le impide controlar los riesgos a los que lleva la práctica sexual. (123) Para MONEY y colaboradores rara vez se desencadenan, en estos niños, desórdenes psicosociales, ya que las imágenes eróticas y las prácticas sexuales serán reflejo de su edad cronológica o social y de la experiencia y conocimiento que tengan sobre el sexo (122). Sin embargo, en ocasiones, pueden ser sometidos a abusos sexuales como pone de manifiesto en su trabajo HERMAN-GIDDENS: de 105 niños que fueron víctimas de abusos sexuales 7 habían comenzado su pubertad antes de los 8 años (118).

El coeficiente de inteligencia es normal, igual al de cualquier otro niño de su edad (45).

1.1. CAUSAS DE PUBERTAD PRECOZ.

Antes de referirnos a las diferentes causas de pubertad precoz es preciso diferenciar dos formas de pubertad precoz, con las que nos podemos encontrar:

1.- *Pubertad precoz verdadera*: es aquella en la que la aparición de los caracteres sexuales secundarios es dependiente de la activación del eje hipotálamo-hipófisario-gonadal.

2.- *Pseudopubertad precoz*: los caracteres sexuales secundarios se presentan debido a una secreción "anómala" de esteroides sexuales o de gonadotropinas independientemente de la estimulación hipotálamo-hipofisaria.

Las tablas I y II resumen las causas de pubertad precoz verdadera y pseudopubertad precoz, respectivamente.

TABLA I. PUBERTAD PRECOZ VERDADERA

- I. Pubertad precoz idiopática.
- II. Alteraciones del sistema nervioso central:
 - 1.- Adquiridas
 - Radioterapia
 - Quimioterapia
 - Postcirugía del SNC
 - Postraumatismo
 - Postinflamación: encefalitis o meningitis
 - 2.- Anomalías congénitas neurológicas
 - Tay-Sachs
 - Prader-Willi
 - 3.- Hipotiroidismo primario
 - 4.- Aumento de presión intracraneal
 - Hidrocefalia
 - Abscesos cerebrales
 - 5.- Tumores o masas intracraneales
 - Hamartomas hipotalámicos
 - Gliomas del nervio óptico
 - Quistes aracnoideos supraselares
 - Craneofaringiomas
 - Ependimomas
 - Pinealomas
 - Astrocitomas hipotalámicos
 - Germinomas ectópicos
 - Granulomas. Histiocitosis X

TABLA II. PSEUDOPUBERTAD PRECOZ

I. De origen adrenal:

- 1.- Tumores
 - Adenomas
 - Carcinomas
- 2.- Hiperplasia adrenal congénita

II. De origen gonadal:

Ovario

- 1.- Tumores
 - De la granulosa
 - De la teca
- 2.- Quistes funcionantes autónomos

Testículos

- 1.- Tumores
- 2.- Aumento de la secreción testicular
 - Adenoma de células de Leydig
 - Testotoxicosis familiar

III. Yatrogénicas:

- Ingesta de hormonas sexuales
- Aplicación local de hormonas sexuales

IV. Otras:

- Síndrome de McCune Albright
- Hipotiroidismo
- Tumores secretores de HCG o de gonadotropinas
 - . Hepatoblastomas
 - . Hepatoma
 - . Pinealoma ectópico
 - . Teratomas
 - . Corioepiteliomas

A) Causas de **PUBERTAD PRECOZ VERDADERA**:

Pubertad precoz idiopática: El diagnóstico de pubertad precoz idiopática es un diagnóstico de exclusión al descartar otras etiologías, fundamentalmente, la tumoral.

En las niñas la causa idiopática constituye entre el 64 y el 80% de las causas de pubertad precoz, mientras que en los niños supone aproximadamente un 20% (117).

Alteraciones del sistema nervioso central: El sistema nervioso central se puede afectar por una serie de situaciones, la mayoría **adquiridas**, que alteran sus estructuras internas endocrinas comprometiendo la correcta secreción hormonal. Entre ellas tenemos la radioterapia craneal, empleada en el tratamiento de pacientes con leucemia linfoblástica aguda o de otros tumores, incluso dosis tan bajas como 1.800 Gray, pueden ser causa de pubertad precoz. La quimioterapia, la cirugía del sistema nervioso central, las infecciones inflamatorias del SNC y los procesos que incrementan la presión intracraneal, como la hidrocefalia, los traumatismos craneales y los abscesos cerebrales, pueden producir pubertad precoz, posiblemente debido a una interferencia con los procesos inhibitorios que controlan la secreción de gonadotropinas (117, 117 bis, 124). La hidrocefalia es una las causas más frecuentes y se puede asociar al mielomeningocele.

Los **tumores centrales o masas intracraneales** causan pubertad precoz por afectar al área hipotálamo-hipófisis; son la causa más frecuente de pubertad precoz en los varones (1). Los hamartomas hipotalámicos son los tumores más frecuentes causantes de pubertad precoz (125, 126); corresponden a una formación de tejido neurológico de apariencia normal situado en la base del hipotálamo. El mecanismo por el cual causa el adelanto de la pubertad es desconocido, sin embargo, se ha encontrado gran cantidad de LHRH en el tejido de estos tumores. Suelen debutar muy precozmente antes de los 3 años y por su

evolución rápida pueden aparecer metrorragias precoces en las niñas. No se suelen acompañar de alteraciones neurológicas ni visuales (117, 126, 127, 128, 129, 130).

Los gliomas del nervio óptico aparecen en la mitad de los pacientes con neurofibromatosis. Se produce un alargamiento del quiasma óptico o de los nervios ópticos, y si aumenta el volumen del tumor, se puede afectar el sistema ventricular. La pubertad precoz en este caso se asocia a alteraciones visuales y neurológicas. El tratamiento con dosis elevadas de radioterapia tiene el riesgo casi constante de ocasionar un déficit secundario de GH. La asociación de este déficit a la pubertad precoz conduce en estos niños a una reducción de la talla definitiva, siendo necesario realizar un tratamiento combinado entre análogos de LHRH y hormona del crecimiento (117, 126).

Los quistes aracnoideos supraselares rara vez causan pubertad precoz; sin embargo, aunque su semiología es neurológica, pueden ser responsables de desórdenes endocrinos típicos de pubertad precoz verdadera, de déficit de hormona de crecimiento o de ambas. En esta última situación la pubertad precoz puede permitir una velocidad de crecimiento normal malograda por el déficit de GH, gracias a la secreción precoz de esteroides sexuales (117).

Los craneofaringiomas son tumores benignos de origen embrionario, que se desarrollan en la región de la Silla Turca y/o región supraselar. Entre las endocrinopatías que pueden producir se encuentra la pubertad precoz (117).

El ependimoma se desarrolla a partir del tejido del IV ventrículo; su crecimiento llega a ocasionar un cuadro de hipertensión craneal, e igualmente, una pubertad precoz (117).

Otros tumores como los infiltrantes de la parte anterior del III ventrículo, los pinealomas, los más frecuentes, los astrogliomas y los germinomas los cuales

producen una secreción crónica de gonadotropinas, también son causa de pubertad precoz (126).

Los granulomas o la Histiocitosis X, que incluyen el granuloma eosinófilo, la enfermedad de Hand-Schüller-Chistian y la enfermedad de Letterer-Siwe, además de la afectación de tejidos blandos pueden cursar con alteraciones endocrinas como la pubertad precoz (117).

La esclerosis tuberosa y la neurofibromatosis o enfermedad de Von Recklinghausen en las que aparecen lesiones dérmicas asociadas en ocasiones a tumores del SNC, los cuales pueden condicionar una endocrinopatía como una pubertad precoz (1).

B) Causas de **PEUDOPUBERTAD PRECOZ:**

De origen adrenal: Podemos encontrarnos con los tumores adrenales que son raros en los niños. Producen una elevación de los niveles plasmáticos de DHA-S, testosterona, cortisol y de los niveles urinarios de 17 cetosteroides y 17 hydroxicorticosteroides. La feminización asociada con los tumores adrenocorticales pueden ser debidos a la secreción de estrógenos por el tumor o por la aromatización de los andrógenos adrenales a estrógenos (Perilongo). Y la hiperplasia suprarrenal congénita debida a un déficit enzimático de la esteroidogénesis adrenal (21 hydroxilasa, 11 hydroxilasa), en la que los precursores previos al bloqueo se acumulan. Al no estar suprimida la ACTH, ésta puede continuar estimulando la producción de andrógenos suprarrenales que causan una virilización precoz (2, 131).

De origen gonadal: La pseudopubertad precoz es producida por una inapropiada secreción de esteroides gonadales. En el **ovario** tenemos los tumores de las células granulosas y de la teca; son raros en las niñas, siendo los de la

granulosa los más frecuentes (132). Se producen en la primera década de la vida. Los niveles de estrógenos plasmáticos están elevados y los de gonadotropinas normales (129, 133). En casi todas las niñas se encuentran quistes ováricos asintomáticos. En algunos casos estos quistes foliculares pueden ser debidos a una estimulación ovárica por las gonadotropinas tras la activación precoz del eje hipotálamo-hipofisario como ocurre en la pubertad precoz verdadera. No obstante, en otras ocasiones estos quistes foliculares ováricos producen una excesiva cantidad de estrógenos desencadenando una pseudopubertad precoz sin activación previa del eje hipotálamo-hipofisario (134, 135, 136). Para CHASALOW y col. (137) la producción de DHA-S por parte de la glándula suprarrenal puede ser la causante de esta situación. Los sulfato-esteroides son convertidos en estrógenos en los pequeños quistes foliculares, que están presentes en las niñas incrementándose los niveles de estrógenos. A su vez, estos estrógenos estimularían el crecimiento folicular (137). Los **testículos** también se pueden afectar por tumores y los que se suelen asociar con pseudopubertad precoz son los tumores de células de Leydig; su incidencia es baja. En la infancia son clínicamente benignos y, a menudo, unilaterales. Se aprecia una elevación de los niveles de testosterona plasmática y/o 17-cetosteroides urinarios (131).

La testotoxicosis o pubertad precoz familiar está limitada al sexo masculino. Se caracteriza por la presencia de un aumento bilateral y simétrico del volumen testicular con aumento precoz de la secreción de testosterona, independientemente de la secreción de gonadotropinas, que se mantienen en rangos prepuberales (117, 138). Esta testosterona es de procedencia gonadal y no adrenal (117). Algunos autores han encontrado elevados los niveles del factor estimulante de las células de Leydig. Existe una hiperplasia primaria de estas células, un desarrollo proporcional de los túbulos seminíferos y de las células germinales (139, 140). Las manifestaciones de este tipo de pubertad son:

incremento rápido de la maduración ósea, presencia de acné, desarrollo de la masa muscular, cambio de la voz, crecimiento del pene y aumento del volumen testicular. Suelen estar afectados varios miembros de una misma familia. La herencia es autosómica dominante (140).

Otras causas pueden ser el Síndrome de McCune Albright: este síndrome afecta preferentemente al sexo femenino, aunque se ha descrito algún caso en el masculino (140). Consiste en la asociación de la siguiente tríada: múltiples lesiones óseas caracterizadas por displasia fibrosa quística, máculas melánicas en piel y endocrinopatía que puede incluir pseudoprecocidad sexual, hipertiroidismo, hiperadrenocorticismos, gigantismo, acromegalia e hipofosfatemia. La presencia de una hipersecreción del estradiol por los quistes ováricos y la ausencia demostrada de aumento de secreción de gonadotropinas sugieren que existe un funcionamiento autónomo ovárico (117, 119, 131, 135, 141, 142, 143). El Hipotiroidismo habitualmente se acompaña de retraso en el crecimiento y en el desarrollo puberal. Sin embargo, algunos niños desarrollan una pubertad precoz . El exceso de la TSH en estos pacientes viene acompañado de un incremento de la FSH, la LH y la prolactina. Una vez tratado el hipotiroidismo, los cambios puberales regresan y no es necesaria otra terapia (2).

Existen una serie de síndromes paraneoplásicos los cuales incluyen un grupo de tumores productores de HCG como el hepatoblastoma y los tumores gonadales y extragonadales de células germinales alojados en el mediastino, en el retroperitoneo o en el SNC. Todos ellos pueden producir una pubertad precoz debido a la secreción de hormona gonadotropina coriónica (HCG). Estos tumores son más frecuentes en los varones (129, 131).

1.2. DIAGNÓSTICO.

Aunque clínicamente se sospeche de una pubertad precoz, es preciso realizar estudios hormonales para confirmarla. Las pruebas diagnósticas más empleadas son la valoración de la respuesta de las gonadotropinas al estímulo agudo intravenoso con el factor liberador de gonadotropinas (GnRH) (30, 130). Esta prueba demuestra que existe una activación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, evidenciándose una elevación en la relación LH/FSH. La otra prueba diagnóstica hormonal consiste en el estudio de la pulsatilidad nocturna de las gonadotropinas (30), apreciándose una elevación en la amplitud de los pulsos nocturnos de la LH (30).

En las niñas la ecografía pélvica puede ser de gran utilidad, ya que nos permite detectar el aumento del tamaño uterino secundario al incremento estrogénico (94, 99). En los niños un crecimiento testicular antes de la edad normal, asociado o no a otros caracteres sexuales secundarios debe hacernos sospechar de un cuadro de pubertad precoz.

Teniendo en cuenta que entre las causas de pubertad precoz se encuentran los tumores intracraneales, es recomendable realizar una tomografía computerizada craneal (126).

El aumento de la velocidad de crecimiento característico de la pubertad precoz es un reflejo de la aceleración de la maduración ósea. Estos niños presentan una talla muy por encima de la media para su edad. Se debe efectuar un control radiológico de la mano para valorar la edad ósea (1).

Es importante hacer el diagnóstico diferencial entre la pubertad precoz verdadera y la telarquia precoz, ya que los pacientes con pubertad precoz corren el riesgo de tener alguna anomalía intracraneal y una reducción de la talla final (145).

Se han encontrado alteraciones en la estructura del gen del GnRH, como se pone de manifiesto en los trabajos llevados a cabo por NAKAYAMA y colaboradores (1990) al estudiar genéticamente a varios miembros de una misma familia que presentaban pubertad precoz (144).

PERIGNON y col. (1992) realizaron un estudio calculando la altura de la hipófisis anterior, basándose en la medida de la silla turca obtenida por resonancia magnética. Concluyeron en que la altura de la hipófisis en las niñas con pubertad precoz verdadera es significativamente mayor que la de las niñas de igual edad sin inicio de desarrollo puberal (145). Con estos estudios observaron como la altura de la hipófisis anterior, medida por resonancia magnética, experimenta dos aumentos desde el nacimiento hasta los 15 años, uno durante el primer año de vida y otro durante la pubertad. Para PERIGNON y Col. este segundo incremento podría ser secundario al aumento de las células secretoras de gonadotropinas y/o de la hormona del crecimiento (145).

1.3. PATOGENIA.

En la pubertad precoz, así como en la pubertad normal, los mecanismos que desencadenan el inicio del desarrollo puberal son desconocidos. Los valores de la FSH y de la LH plasmática están significativamente aumentados en comparación con los valores normales para la edad; sin embargo, si se relacionan con los estadios puberales correspondientes, se podrían superponer.

Al inicio de la pubertad precoz verdadera, igual que ocurre en la pubertad normal, los pulsos nocturnos de gonadotropinas se incrementan y consecuentemente se elevan los niveles de hormonas sexuales contribuyendo al desarrollo de los caracteres sexuales secundarios (14, 146). La secreción de la LH es

significativamente más alta de noche que de día (33) aumentando tanto la frecuencia como la amplitud de los pulsos (146).

Trabajos publicados por LANDY (1990) nos muestran datos significativos acerca del tiempo medio de duración del intervalo entre los pulsos de gonadotropinas, de 87 minutos durante la noche y de 167 minutos durante el día (33).

En 1969 KENNY y colaboradores comprobaron que los valores medios de la LH plasmáticos estaban más elevados en niñas con pubertad precoz verdadera, $7,20 \pm 4,26$ mU/ml en comparación con niñas sin inicio del desarrollo sexual, $3,31 \pm 1,48$ mU/ml, lo mismo ocurría con la FSH que en las primeras era de $12,48 \pm 7,20$ mU/ml y en las segundas de $6,27 \pm 2,46$ mU/ml (147).

Las gonadotropinas pueden ser detectadas en la orina de los niños con pubertad precoz y coincidiendo con los incrementos plasmáticos, que sufren al instaurarse la pulsatilidad. La primera en ser detectada es la FSH y a continuación la excreción de la LH asciende significativamente (34).

La respuesta de las gonadotropinas (LH y FSH) a la LHRH, en los niños con pubertad precoz, es similar a la que se observa en los estadios puberales correspondientes (45, 146).

Los valores de testosterona plasmática están muy elevados y, en ocasiones, estos son similares a los de la etapa adulta (45).

El estradiol plasmático, en caso de las niñas, también aumenta, aunque esta elevación es proporcionalmente menor que la que experimenta la testosterona en los niños. De todas formas hay que tener en cuenta que el estradiol sufre oscilaciones a lo largo del día (45). En las primeras etapas de la pubertad los ovarios poseen una cierta capacidad para producir estrógenos incluso con niveles relativamente bajos de la LH (148).

Los andrógenos suprarrenales presentan valores superiores a la media normal para la misma edad, pero inferiores a los correspondientes al mismo estadio puberal (45).

La melatonina plasmática desciende en las primeras fases de la pubertad precoz (149).

En el caso de la pseudopubertad precoz no se produce una activación del eje hipotálamo-hipofisario. El exceso de hormonas sexuales tiene su origen en la hiperproducción androgénica, gonadal, yatrogénica o asociada a síndromes o alteraciones neuroendocrinas (1).

Los niveles de IGF I aumentan coincidiendo con el incremento de los valores de la GH (150, 151, 152). Estos niveles de IGF I elevados en la pubertad precoz, no sólo se observan en niños que tienen una concentración normal de la GH, ya que los niños con pubertad precoz y déficit de la GH también tienen elevados los niveles de IGF I. Se plantea la posibilidad de que en éstos los esteroides sexuales, incrementados, suplan a la GH en su papel sobre el efecto fisiológico de la IGF I (1, 151).

1.4. TRATAMIENTO DE LA PUBERTAD PRECOZ.

El adelanto cronológico de la pubertad incide en el individuo fisiológica y psicosocialmente. En efecto, la repercusión en el aspecto fisiológico se manifiesta en el cierre precoz del cartílago de crecimiento, alcanzando una **talla final baja**, y en el aspecto psicosocial se manifiesta por una inadaptación del individuo dada su inmadurez psicológica.

Aunque se han descrito casos de pubertad precoz que se han resuelto espontáneamente (153, 154), es muy importante el seguimiento clínico,

hormonal, génito-ecográfico (en niñas) y de la maduración esquelética de estos pacientes para predecir su talla final y poder iniciar el tratamiento, en caso necesario, antes del cierre del cartilago de crecimiento (155).

Dado que la etiopatogenia de las dos variantes de la pubertad precoz no es la misma, la terapéutica aplicable tampoco lo es.

A) Tratamiento de la PUBERTAD PRECOZ VERDADERA.

Con el tratamiento de la pubertad precoz verdadera se pretenden los siguientes objetivos:

- 1.- Detener el avance en el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios.
- 2.- Evitar el cierre prematuro de los cartílagos de crecimiento con la intención de mejorar la talla final.
- 3.- Minimizar los efectos psicosociales.

Los fármacos que se utilizan en este tratamiento son:

- Medroxiprogesterona
- Acetato de ciproterona
- Análogos de LH-RH

La **MEDROXIPROGESTERONA** se ha empleado predominantemente en Norteamérica. Inhibe la secreción de gonadotropinas debido a que ejerce un efecto de retroalimentación negativo a nivel central. Disminuye el desarrollo mamario y suprime los períodos menstruales en pacientes con pubertad precoz.

No logra frenar el avance de la edad ósea con lo que se obtiene una talla final baja (156).

El **ACETATO DE CIPROTERONA** se viene utilizando predominantemente en Europa, a partir de su introducción en 1964 por NEUMANN y HAMADA (157). Es un compuesto antiandrogénico con actividad progestágena y antigonadotrópica, en este caso el mecanismo de actuación es controvertido, no logra frenar correctamente ni continuamente las gonadotropinas (158, 159). La supresión se puede obtener cuando se utilizan dosis mayores de las recomendadas. Se han observado patrones normales de secreción pulsátil de gonadotropinas en niños con pubertad precoz tratada con las dosis recomendadas de acetato de ciproterona (1).

El efecto predominante del acetato de ciproterona es la inhibición de la esteroidogénesis ovárica (160).

Se mejora el pronóstico de crecimiento si se inicia el tratamiento cuando la edad ósea es menor a 11 años (161). Sin embargo, para muchos autores, como CHAUSSAIN (1992), apenas se observan diferencias significativas respecto a la talla final en los pacientes con pubertad precoz tratados con acetato de ciproterona y los no tratados (162).

En las niñas la evolución del desarrollo de los caracteres sexuales se detiene e incluso, en ocasiones, regresa. En los niños el volumen testicular disminuye (163).

La dosis recomendada es de 70-100 mg/m²/día. Vía oral (1).

El mayor efecto colateral indeseable es la inhibición de la función suprarrenal llegando en ocasiones a producirse signos de déficit de cortisol (164, 165). Reduce la capacidad de fecundación y produce ginecomastia en los

varones. En ocasiones se puede apreciar fatigabilidad, depresión y alteración del metabolismo lipídico.

Las indicaciones actuales de su utilización son: en la pubertad precoz gonadotropinas independiente y en la fase inicial del tratamiento con análogos de LH-RH.

Los **ANÁLOGOS DE LH-RH**. Debido al papel fundamental que juega el factor liberador de gonadotropinas en el inicio de la pubertad, una de las estrategias del tratamiento de la pubertad precoz verdadera sería antagonizar los efectos del GnRH. Un dato importantes que las dosis repetidas del factor liberador produce una desensibilización de la hipófisis y, consecuentemente, una disminución de la secreción de gonadotropinas. Variando la posición 6-glicina a D triptófano, D-serina y D-histidina en el decapeptido GnRH, éste puede ser modificado y transformado en un análogo superactivo, que se comporta, en algunos aspectos, del modo en que lo hace el GnRH.

En 1979 fueron realizados los primeros estudios sobre la eficacia del tratamiento con análogos en la pubertad precoz y es apartir de 1981 cuando se comienza a utilizar dicho tratamiento (166, 167).

Lo que se pretende es bloquear la secreción de gonadotropinas mediante la desensibilización de las células gonadotropas hipofisarias. La ocupación prolongada de los receptores al GnRH impide la estimulación pulsátil por el GnRH endógeno (117). Inicialmente, estos análogos producen una estimulación de la secreción de gonadotropinas y, posteriormente, una desensibilización de la hipófisis (1, 163). No se sabe a ciencia cierta si lo que se produce es una disminución en la regulación de los receptores de GnRH, una depleción de las gonadotropinas de la gonadotropa o ambas cosas (1); lo que sí se ha podido apreciar es la disminución de la LH y de la FSH hasta alcanzar valores prepuberales (1, 163).

Pueden ser administrados por diferentes vías: intranasal, subcutánea o en inyecciones depot (168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175). La vía de administración más efectiva y de mayor comodidad para el paciente es la de inyecciones depot mensuales. Se recomienda una dosis de 50 mcg/Kg intramuscular una vez al mes.

Las dosis para suprimir la secreción de gonadotropinas suele ser más baja en los niños que en las niñas (176).

Puede ser utilizado en aquellos pacientes que además tengan asociada una neurofibromatosis u otros tumores de origen central (130).

En ocasiones, durante el tratamiento con los análogos de LH-RH, aparecen efectos secundarios como eritema local, hipertensión arterial transitoria, desarrollo mamario al inicio del tratamiento y hemorragia vaginal también al inicio del tratamiento, que será obviada si se administra el acetato de ciproterona concomitantemente a los análogos, durante la primera semana del tratamiento (156). Se desconoce si el tratamiento con análogos tiene algún efecto indeseable relacionado con la fertilidad de los pacientes (117). Sin embargo, se ha comprobado que los caracteres sexuales secundarios no progresan y, en la mayoría de las ocasiones, experimentan una regresión (177, 178)

Por ecografía ginecológica se aprecia una disminución del tamaño ovárico y una disminución de la carga folicular en las niñas; en los niños se acompaña de una disminución del volumen testicular (156).

Los niveles del estradiol y de la testosterona descienden a valores prepuberales (27, 167, 171, 174, 179).

El tratamiento con análogos de LH-RH no afecta al eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (163). No se modifican las concentraciones de DHA-S y la

adrenarquia experimenta una evolución progresiva normal, lo que indica que los esteroides adrenales no se suprimen con los análogos de LHRH (156, 180, 181).

Los niveles plasmáticos de gonadotropinas disminuyen al cabo de una semana de tratamiento, los niveles de la FSH descienden antes que los de la LH (175, 182).

La secreción media de la GH decrece durante el tratamiento con análogos de LH-RH, pero el número de picos secretados no se modifica (183). En los trabajos realizados por MANSFIELD y HARRIS (184, 185) el tiempo en que se estudió la secreción de la GH fue de 4 horas, lo que es un periodo demasiado corto para que se puedan analizar los picos de secreción de hormona de crecimiento. Sin embargo, en con periodos de observación más largos, como los de STANHOPE (186), se aprecia una disminución en la secreción media de GH, caracterizada por un descenso en la amplitud de los pulsos secretores.

La somatomedina C en los niños con pubertad precoz está elevada para su edad cronológica. Durante el tratamiento, los niveles de la somatomedina C descienden (185).

La velocidad de crecimiento disminuye durante la terapia con análogos LH-RH, y la maduración ósea se estabiliza después de 9 - 12 meses de tratamiento (104, 171, 177, 180, 183, 187). Se desconoce cuál es el mecanismo por el que se logra frenar la aceleración del crecimiento en las pubertades precoces tratadas con análogos. Tal vez sea debido a una modificación en la secreción de GH. Algunos autores lo atribuyen a la disminución de secreción de GH, de Sm-C y de esteroides gonadales, que se produce con el tratamiento con análogos de LH-RH (105, 179, 188). El descenso de la velocidad de crecimiento y la disminución de la secreción de la GH durante la supresión ovárica que se produce con el tratamiento de análogos LH-RH, hace suponer que la aceleración del crecimiento experimentada durante la pubertad sea en parte mediada por el aumento de la

secreción de la GH y por las esteroides sexuales (179). Diferentes autores han encontrado un descenso en la secreción de GH y de la concentración plasmática de IGF I durante el tratamiento con análogos de LH-RH (184); sin embargo, para otros, como SKALAR (1991) no existen cambios significativos en las concentraciones medias de la secreción espontánea de GH ni de IGF I, y la respuesta de la GH al GRF puede estar reducida ligeramente durante la supresión gonadal; por otra parte, aunque el descenso de la velocidad de crecimiento ocurre independientemente de los cambios en la secreción de GH y de IGF I, éste sí va paralelo al descenso de los niveles de estrógenos. Para SKALAR, esto sugiere que existe un efecto directo de los esteroides sobre el crecimiento óseo y que es independiente de la GH (189). Para GALLUZZI (1992) el hipoestrogenismo secundario al tratamiento con análogos de LH-RH causa una reducción de la velocidad del crecimiento y de la maduración ósea, sin encontrar variaciones significativas en la concentración plasmática de la GH (190). En resumen, se desconoce cuáles son los factores que influyen en los efectos de los análogos sobre la talla final (191).

A los 2 - 4 meses de la supresión del tratamiento con los análogos se reactivan los cambios hormonales y físicos relacionados con la pubertad. A los 3 meses los niveles basales de la LH y la FSH y tras el estímulo con LH-RH, las concentraciones plasmáticas de estradiol y testosterona alcanzan valores similares a los niveles previos al tratamiento (162, 167). El volumen de los ovarios y de los testículos aumentan y la menarquia puede aparecer a los 3 - 9 meses, e incluso a los 2 años y medio del cese del tratamiento (162, 192).

La velocidad de crecimiento se incrementa a los 4 - 10 meses de haber finalizado el tratamiento, y la edad ósea avanza a razón de 1 año durante los siguientes 12 meses.

Aunque la pubertad continúa su desarrollo normal tras suprimir el tratamiento con análogos, los pacientes presentados en los diferentes estudios publicados son demasiado jóvenes como para saber qué ocurre con la función ovulatoria, la producción de espermatozoides y la fertilidad (167).

Y en cuanto a la predicción de talla final, es difícil llegar a datos concluyentes, ya que son cortas las muestras de estos pacientes que han alcanzado su talla final, y hay que añadir, que juega un papel importante en dicha predicción la carga genética del potencial de crecimiento de cada individuo (192).

B) Tratamiento de la PSEUDOPUBERTAD PRECOZ.

Hay que tratar la causa que origina la excesiva secreción de hormonas sexuales.

Las **neoplasias**, tanto adrenales como gonadales, y la secreción ectópica de hormonas gonadotropina coriónica (HCG) requieren un tratamiento quirúrgico.

Los **síndromes de hiperplasia suprarrenal congénita** necesitan suplementos hormonales exógenos.

En el **Síndrome McCune Albright** se pueden utilizar, entre otros, el acetato de ciproterona, que posee una acción antiandrogénica y antiestrogénica; el antiestrogénico tamoxifen (193); últimamente se preconiza la utilización de un inhibidor de la aromatasa llamado testoslactona (142, 163). En estos pacientes el volumen ovárico disminuye, la velocidad de crecimiento y la maduración ósea experimentan, así mismo, una disminución durante el tratamiento (140).

Para tratar la pubertad precoz familiar o **testotoxicosis** se puede emplear el acetato de ciproterona, el cual descende los niveles de testosterona (139) o los

antiandrogénicos, la espironolactona y la testolactona (195). Tanto la velocidad de crecimiento como la maduración ósea disminuyen de forma significativa durante el tratamiento, pero los caracteres sexuales secundarios no varían. Algunos autores han demostrado que el antimicótico, ketoconazol, que inhibe la esteroidogénesis, puede ser útil para tratar los pacientes con pubertad precoz familiar. Se debe ser prudente con la utilización de dosis elevadas de este fármaco, ya que se han descrito complicaciones (163, 196).

2. TELARQUIA PRECOZ.

El primero en utilizar el término de telarquia precoz fue WILKINS (197) y como tal se define el desarrollo del tejido mamario sin otros signos de pubertad en las niñas antes de los 8 años.

Al nacimiento y durante los primeros 2 años de vida es común apreciar un aumento de este tejido, que suele regresar después de los 24 meses de edad; frecuentemente es la expresión de la transmisión placentaria de estrógenos maternos y se suele denominar *hiperplasia mamaria del recién nacido*. También se sabe que, en esta etapa, los niveles de gonadotropinas son más elevados; así mismo, la producción de estrógenos ováricos puede ser más altas que en el resto de la infancia. El tejido mamario crece en respuesta a este incremento de estímulo o tal vez debido a una hiperrespuesta tisular (2, 198). Este aumento del tejido mamario puede mantenerse estacionario, regresar o ir en aumento (199). Hay un segundo periodo de la vida en el que es más frecuente encontrar un aumento precoz de las mamas, es entre los 6 - 8 años (2).

2.1. PATOGÉNESIS.

Existen diferentes opiniones acerca de la patogénesis de la telarquia y es posible que sean múltiples los factores etiológicos:

a) Para algunos autores (200) existe una hiperproducción de estrógenos por parte del ovario, ya que en estas niñas se pueden encontrar por ecografía ginecológica ovarios con quistes mayores de 10 - 15 mm de diámetro, que se pueden resolver espontáneamente y de forma paralela a la regresión del tamaño mamario (201).

b) La telarquia prematura también puede ser el resultado de una activación transitoria parcial del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal, secundaria a una sensibilidad alterada de los receptores hipotalámicos a los estrógenos, que controlan la maduración sexual (199).

Al estudiar los niveles basales espontáneos y tras el estímulo con LHRH de las gonadotropinas, en niñas con telarquia precoz simple, se aprecia una elevación de la FSH tanto basal como tras el estímulo, mientras que la LH se comporta igual que en las niñas prepuberales (146, 202). La secreción pulsátil de la FSH puede inducir el desarrollo de un pequeño número de quistes foliculares ováricos, que secretarían estrógenos favoreciendo el incremento del tejido mamario y la estrogenización del epitelio vaginal (199, 203, 204, 205, 206). Se observa un predominio de la FSH sobre la LH (202, 207).

c) WILKINS y DESCH (197, 208) creen que existe una mayor sensibilidad del tejido mamario a los niveles de estrógenos.

El aumento del estradiol libre circulante es el principal factor etiológico propuesto. En contadas ocasiones las niñas con telarquia precoz tienen concentraciones de estradiol dentro de rangos normales. En otras, se aprecian mínimas elevaciones con carácter intermitente y en un porcentaje mayor el estradiol está elevado (205, 209). El mecanismo por el cual se incrementan los niveles de estradiol libres se desconoce. Tal vez disminuya la proteína transportadora del estradiol, o se incremente la secreción de estrógenos.

d) En algunas de estas niñas se ha encontrado un aumento en la producción de andrógenos adrenales (DHA, DHA-S). Estos andrógenos adrenales pueden transformarse en estrógenos en el tejido mamario y vaginal (210).

e) La telarquia prematura también puede ser el resultado de una exposición a estrógenos exógenos bien por paso de madre a hija, o por ingesta de alimentos

contaminados con estrógenos, como ocurrió en Puerto Rico en los años 1980 - 81 (211) o por aplicación de cremas con alto contenido de estrógenos (211, 212, 213), aunque para otros autores esta relación no es muy evidente (212).

Existen algunas sustancias que no contienen estrógenos, pero pueden causar una telarquia precoz, como la espironolactona, la digital, la cimetidina, la ranitidina, la fenotiacida y la marihuana (212).

2.3. DIAGNÓSTICO.

La telarquia precoz simple se debe diferenciar de: la hiperplasia mamaria neonatal, que puede ocurrir en ambos sexos y que generalmente regresa espontáneamente; de la telarquia como primer signo de una pubertad precoz; de los aumentos mamarios secundarios a la acumulación de tejido graso, sobre todo en niñas obesas; de los neurofibromas de localización torácica; de los aumentos mamarios secundarios a tumores adrenales feminizantes u ováricos y de los tumores malignos de la mama, aunque éstos últimos son raros en la infancia.

FREJAVILLE y col. (214) proponen la utilización de la termografía para diferenciar una telarquia precoz simple de una pubertad precoz. En la termografía mamaria de niñas con pubertad precoz existe una evidencia de hiperplasia vascular que no se encuentra en la telarquia simple ni en las niñas prepuberales.

Para STANHOPE y col. (201) puede existir una oscilación cíclica en el tamaño mamario en las niñas con telarquia prematura, mientras que en las niñas con pubertad precoz el aumento del tamaño mamario es progresivo. Y frente a lo que ocurre en la pubertad precoz, en la telarquia precoz simple, la vulva, los labios mayores, los labios menores y la vagina presentan una apariencia infantil; no se desarrolla vello pubiano ni axilar; el tamaño del útero está en relación con la edad cronológica; estas niñas tienen un crecimiento normal y la edad ósea

puede estar de acorde con la edad cronológica o ligeramente avanzada. La menarquia se presenta a una edad normal y el resto del desarrollo sexual evoluciona normalmente.

Tanto los niveles plasmáticos de estrógenos como los de la LH y de la FSH basales y tras el estímulo con GnRH pueden ser normales o estar ligeramente elevados (202). En estas niñas es frecuente encontrar en los estudios ecográficos quistes ováricos (206).

2.3. EVOLUCIÓN.

Según diversos autores, la telarquia precoz puede regresar en el 27,1 - 32 % de los casos, mantenerse en el mismo estadio en el 45.8 - 57 % o progresar hacia pubertad precoz en el 11 - 27,1 % (199, 215, 216).

2.4. TRATAMIENTO.

La telarquia prematura no necesita tratamiento, sólo seguimiento, ya que en ocasiones puede ser uno de los primeros signos de pubertad precoz; por ello es aconsejable realizar, en estas niñas, controles clínicos, de maduración esquelética y en caso necesario hormonales de forma periódica (2). Para Stanhope el tratamiento con análogos de GnRH en pacientes con telarquia precoz con aceleración de la edad ósea no disminuye el tamaño mamario ni disminuye la aceleración de la velocidad ósea (217).

3. PUBARQUIA PRECOZ.

La pubarquia o adrenergia, como denominan algunos autores, fue descrita por primera vez por Silverman en 1952 y definida como el desarrollo precoz del vello púbico antes de los 8 años de edad en las niñas, o de los 9 en los niños, sin la aparición de otros signos de maduración sexual (218).

Se produce una elevación de los andrógenos adrenales (DHA, D4 androstendiona, testosterona) (21, 75, 76), y se puede asociar a otros signos como cambios cutáneos, acné, transpiración tipo adulto y voz más profunda.

A menudo se observa aceleración transitoria del crecimiento y un aumento discreto de la maduración esquelética, sin efectos negativos sobre el comienzo y progresión de la pubertad ni sobre la talla final (219).

Su incidencia es desconocida; sin embargo parece que la frecuencia es mayor en niñas que en niños (218) y puede asociarse a anomalías del SNC o tener una presentación familiar con carácter dominante, e incluso se ha sugerido la existencia de una predilección étnica (220). Existen casos publicados de debút en el primer año de vida (221).

3.1. PATOGÉNESIS.

Los mecanismos responsables de la adrenergia tanto normal como precoz se desconocen. Se atribuye a la secreción precoz y/o excesiva de andrógenos suprarrenales, ya que los niveles plasmáticos de DHA, DHA-S y D4 androstendiona y los 17-cetosteroides urinarios se encuentran elevados para la edad cronológica (107).

La mayoría de los esteroides suprarrenales se originan en la zona reticular. REITER y cols. (222) demostraron una correlación entre las concentraciones plasmáticas de DHA-S y el desarrollo de la zona reticular durante la infancia. La zona reticular se encuentra en pocas especies además de la especie humana.

A las 8 semanas de gestación, la zona fetal utiliza sobre todo pregnenolona procedente de la placenta, produce cantidades crecientes de andrógenos suprarrenales, predominantemente DHA-S. En la placenta, la DHA-S se convierte en estrógenos, de esta manera, la placenta y la zona suprarrenal fetal actúan como un órgano endocrino integrado al que se denomina unidad feto-placentaria (223, 224).

La concentración sérica basal de cortisol es estable a lo largo de toda la vida. No ocurre lo mismo con las concentraciones séricas de andrógenos que varían, y no siempre de manera proporcionada entre unos y otros (225). En el caso de la DHA-S, se observa un descenso rápido de la concentración tras el nacimiento, seguido de un aumento gradual durante el final de la infancia y la pubertad (225).

La DHEA, la DHA-S, la androstendiona y la 11B-hidroxiandrostendiona son secretadas de manera episódica y a la vez que el cortisol (226).

La secreción de andrógenos está bajo el control de la ACTH, pero existe también un control adicional por otras hormonas, tanto hipofisarias como extrahipofisarias (227).

Las concentraciones plasmáticas de DHEA y de DHA-S durante el desarrollo sexual pueden frenarse al administrar dexametasona y estimularse con ACTH (225).

Para TOSCANO y cols. un incremento en la sensibilidad de la zona reticular al ACTH puede ser una posible causa de la adrenarquia (228).

Para RICH y col. durante la adrenarquia se produce un descenso en la actividad de la enzima 3β -hidroxiesteroide deshidrogenasa y, al mismo tiempo, se incrementa la actividad de la 17 hidroxilasa y de la 17,20 desmolasa, cuyo resultado es el ascenso de la DHEA y un relativo descenso en la producción de la D-4 androstendiona (74). Otros autores sugieren que el aumento de las concentraciones intraadrenales de cortisol estimulan el crecimiento de la zona reticular, produciéndose una maduración precoz de dicha zona, con la consiguiente hiperplasia de las células productoras de andrógenos (67, 82, 203, 225, 229, 230, 231).

También es posible que estos pacientes tengan incrementada la respuesta local tisular a la estimulación androgénica (220). Esto sugiere que, en presencia de valores relativamente normales de andrógenos circulantes, el metabolismo local de los andrógenos pueda ser el responsable de los signos físicos de la adrenarquia (220).

En los pacientes con pubarquía precoz se demuestra una desproporción entre los niveles basales y tras ACTH de la 17 hidroxipregnenolona, de la dehidroepiandrosterona (DHA) y de la dehidroepiandrosterona sulfato (DHA-S); ésto es reflejo de un descenso de la actividad de la 3β -HSD y un incremento de la 17,20 desmolasa (66, 74).

Se han publicado casos entre estos pacientes con defecto de la esteroidogénesis (48, 232). La incidencia de desórdenes no clásicos de la esteroidogénesis es muy diversa según los distintos autores. Para TEMECK es tan alta como en el 40 % de los niños con pubarquía precoz (232); para OBERFIELD es del 12 % (220). En ciertos grupos étnicos puede ser de 3,7 % (233). Y en el estudio realizado por MORRIS (234) no se encontró ningún paciente con alteración en la esteroidogénesis entre su población con adrenarquia precoz.

Diversos autores demuestran un descenso de los niveles plasmáticos de la proteína ligadora de hormonas sexuales (SHBG) en niñas con pubarquia precoz, y un incremento de testosterona. La SHBG es una proteína ligadora de hormonas sexuales y su concentración influye en la proporción de testosterona libre. En el estudio de MONTALTO, los niveles plasmáticos de SHBG estaban disminuidos en 2 niños con adrenaquia precoz, y los niveles plasmáticos de testosterona estaban elevados en casi todos los niños (76). Para MONTALTO existe una elevación de los niveles de 5-ADIOLS (D 5 androsten-3 β 17 β -diol sulfato) en niños con pubarquia precoz; tal vez, ésta actúe como una prohormona más potente que los andrógenos, tanto sobre los tejidos como sobre el vello púbico.

La elevación de la fracción de testosterona libre y el tiempo durante el cual los folículos pilosos están expuestos a niveles altos (media de 1,2 años) probablemente sea un importante contribuidor de la aceleración del desarrollo del vello pubiano en niños con adrenaquia precoz (76).

SKLAR y cols. (235) sugieren que los estrógenos pueden actuar sinérgicamente con los andrógenos sobre el folículo piloso de la piel del pubis y estimular el crecimiento del vello pubiano. Y estos estrógenos pueden aumentar la habilidad de la piel púbica por convertir los débiles andrógenos en metabolitos biológicamente más activos.

La DHA-S está presente en sangre en mucha mayor cantidad que la DHA, y es secretada por la glándula adrenal. Para KIN y col. la DHA-S es hidrolizada en DHA libre en los tejidos del recién nacido, piel abdominal y mucosa vaginal *in vitro*, y que esta DHA es metabolizada en androstendiona y testosterona (236).

La enzima esteroideo-sulfatasa, que existe en las glándulas endocrinas y en otros tejidos, parece que juega un papel crucial en la regulación del metabolismo androgénico, en la modulación de las proporciones de sulfato-conjugación y esteroides no conjugados (236).

HAY y HODGINS (237) también demostraron que el DHA-S puede convertirse *in vitro* en testosterona y en 5 α -hidroxitestosterona en la piel de la axila humana, lo cual evidencia la importancia de la sulfoconjugación esteroide como prohormona en estos tejidos.

Pero son múltiples los factores implicados en la secreción de andrógenos adrenales que aún están sin aclarar. Es conocida la influencia de la ACTH sobre la secreción de andrógenos adrenales; algunos investigadores han postulado la existencia de un factor trófico, que puede actuar en cierta situación produciendo una disociación entre la secreción de glucocorticoides y andrógenos adrenales.

En los sujetos agonadales existe aparición de vello púbico y axilar, los niveles de 17 cetosteroides nos indican el grado de maduración adrenal. En los sujetos con disgenesia gonadal se encuentran niveles de DHA-S que no difieren de los de los controles con gónadas intactas (1). Los pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático presentan adrenarquia en ausencia de gonadarquia.

La medición de los niveles de DHA-S puede ser utilizada como índice de adrenarquia porque la vida media de esta hormona es larga y es el primer andrógeno secretado por la adrenal (76).

Los niveles de esteroides gonadales y las gonadotropinas son similares a los prepuberales. En ocasiones el estradiol está discretamente elevado (238).

La secreción espontánea de GH durante la pubarquia precoz es normal o incluso inferior a un grupo similar prepuberal con retraso de crecimiento. La aceleración de la velocidad del crecimiento y de la maduración ósea no estaría mediada por la GH, sino que sería atribuida a los esteroides suprarrenales (239). La edad ósea puede ser normal o estar ligeramente avanzada. HOWARD y col. aprecian que la DHA acelera la maduración ósea en las ratas hijas, y que es la

forma sulfato la más activa. La DHA-S puede promover la síntesis de tejido óseo en el hueso frontal del embrión de pollo *in vitro* (240). Para WIERMAN y colaboradores los andrógenos adrenales son los mayores determinantes del avance del cierre epifisario durante la infancia (241).

3.2. DIAGNÓSTICO.

La pubarquia precoz aislada se considera como una variante constitucional (218) y, aunque es sabido que existe una disociación entre adrenergia y gonadotropina, la adrenergia puede ocurrir en ausencia de una actividad gonadal (124). La presencia de una pubarquia precoz nos debe hacer pensar que puede tratarse de una pubertad precoz; sobre todo en el sexo masculino, como la pubertad precoz isosexual de origen central (idiopática o tumoral) o testicular (tumores de células de Leydig) (124). El diagnóstico diferencial se lleva a cabo mediante la valoración de la activación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal.

También puede ser la manifestación de tumores de origen adrenal o gonadal productores de andrógenos.

En otras ocasiones son los errores enzimáticos de la esteroidogénesis suprarrenal (hiperplasia suprarrenal congénita) como el déficit no clásico de 21-hidroxilasa, que cursa con un aumento predominante de la 17 OH-pregnenolona y de la progesterona, la D4-androstendiona, la testosterona y, a veces, de la DHA; la forma tardía del déficit de 11 β -hidroxilasa, la cual se caracteriza por el aumento del 11 desoxicortisol y de la 17 OH-pregnenolona; la forma no clásica o tardía del déficit de 3 OHSD, que cursa con aumento de la 17 OH-pregnenolona, de la DHA-S (232 , 234).

En algunos casos de ovario poliquístico podemos encontrarnos con una elevación de la D4-androstendiona y testosterona, pero sin aumento de la DHA ni

de la 17 OH-pregnenolona (242). Algunos quistes ováricos pueden causar una pubarquia pseudoprecoz asociada a concentraciones normales de estrógenos plasmáticos (243) .

En la adrenarquia precoz, en contraste con otras causas de pubarquia precoz, la gonadarquia tiene lugar a una edad apropiada y no existe compromiso de la talla adulta final. Es importante identificar cada una de las posibles causas, ya que existe el riesgo de talla baja, hirsutismo, infertilidad o enfermedad del ovario poliquístico (135, 243, 244). Por este motivo, se debe seguir el desarrollo pondoestatural y sexual, y repetir determinaciones de andrógenos hasta que el paciente alcance la pubertad (244) .

El test de ACTH nos puede ayudar para hacer el diagnóstico diferencial de una pubarquia precoz. Para algunos autores dicho test, basado en la excesiva respuesta hormonal al estímulo con ACTH, nos puede detectar la presencia de errores de la esteroidogénesis, que puede ser del 17 % (245) .

La edad ósea no suele estar adelantada, sin embargo algunas adrenarquias precoces puede encontrarse una discreta aceleración de la maduración ósea.

3.3. TRATAMIENTO.

Sólo se procederá a tratar los casos de pubarquia secundaria a una causa conocida; así, si se demuestra un déficit enzimático de la esteroidogénesis suprarrenal, se instaurará el tratamiento con hidrocortisona siempre que exista un avance en la edad ósea (238) .

En los casos de etiología oncológica se extirpará el tumor (238) .

Cuando la causa sea desconocida, se realizarán controles periódicos de la talla, maduración ósea y de los niveles hormonales (238) .

C. HORMONA DEL CRECIMIENTO (GH) URINARIA.

Para el diagnóstico de las alteraciones en la secreción de la hormona de crecimiento (GH) se emplean métodos basados en la respuesta de la GH a estímulos farmacológicos (246, 247) y fisiológicos (248, 249). Los niveles de la GH obtenidos se analizan matemáticamente (250), proporcionando una información sobre el patrón secretorio pulsátil hormonal. Los estudios de la secreción espontánea de la GH tienen algunos inconvenientes, como son la necesidad de hospitalización del paciente y ser un método costoso e invasivo, ya que requiere frecuentes extracciones de sangre, durante un periodo largo de tiempo.

Con el fin de paliar estos problemas diversos autores (59, 60, 64, 251), basándose en el hecho de que durante el sueño se produce la mayor parte de la secreción de la GH, han analizado comparativamente la secreción plasmática de la GH durante el sueño nocturno y la GH en orina producida durante dicho tiempo, y tras el estímulo farmacológico (249, 252, 253, 254), demostrando la importancia que tiene dicha medición e indicando que la GH urinaria puede ser el reflejo de los niveles de la GH plasmática durante un período determinado de tiempo.

La GH secretada por la hipófisis bajo el control hipotalámico, de forma pulsátil es metabolizada esencialmente por el hígado, posee una vida media en plasma de 20 - 25 minutos y es eliminada en pequeñas cantidades por la orina. Estas cantidades de la GH excretadas en orina son muy pequeñas si las comparamos con la cantidad de hormona que es secretada por la Hipófisis y la que es filtrada a través del glomérulo. Este hecho se explica porque, después de ser filtrada, se reabsorbe y se metaboliza.

1. MÉTODOS PARA DETERMINAR LA GH EN ORINA.

Los primeros estudios para la cuantificación de los niveles de la GH urinaria empleaban grandes volúmenes de orina, que era concentrada por diálisis y determinada por radioinmunoensayo (RIA) (255). Posteriormente, fueron publicados otros métodos que utilizaban la ultrafiltración (256) o bien la diálisis (259), los cuales reducían las pérdidas de la GH durante las fases extractivas, adicionando albúmina sérica bovina, que disminuye los fenómenos de absorción de la hormona.

En los últimos años han destacado dos grandes grupos que trabajan sobre la GH en orina: el equipo de Hashida (258) en Japón, y el de Girard (259) en Suiza. Hashida emplea un ensayo inmunoenzimático (EIA), que utiliza dos anticuerpos policlonales anti-GH, uno unido a partículas de poliestireno y otro conjugado a la peroxidasa. La reacción se puede cuantificar mediante la adición de un sustrato, que en presencia de la enzima, da lugar a un compuesto, cuya fluorescencia se mide a 405 nm. Esta técnica precisa de una diálisis previa para concentrar las muestras (260).

Girard utiliza el ensayo inmunorradiométrico (IRMA) con dos anticuerpos ant-GH. El primero es policlonal y está fijado a partículas de poliácridamida y el segundo, monoclonal, marcado con I 125. Esta técnica no necesita la concentración previa de la orina y con las partículas recubiertas con el primer anticuerpo se realiza una inmunoextracción de la GH (261).

Barrios y colaboradores (262) realizan un estudio comparando dos Kits comerciales para la valoración de los niveles de la GH en orina: un IRMA de BioMérieux y un EIA de Novo Nordisk Biolabs. Demuestran que ambos métodos poseen una gran sensibilidad y no precisan de la concentración de la orina, eliminando así las posibles pérdidas de la GH en las diferentes etapas de extracción empleadas para concentrar la orina.

2. ESTUDIOS DE LA GH EN ORINA PUBLICADOS POR DIVERSOS AUTORES.

Son diversos los autores que han publicado sus experimentos sobre la determinación de la GH en orina. A continuación reseñaremos a algunos de ellos.

BAUMANN y ABRAMSON (1983) (263) analizan por cromatografía la orina de adultos normales (edad: 24 - 29 años) recogida durante el sueño nocturno, encontrándose una media de 13 ng de GH en dichas orinas. Esta GH urinaria era similar a la encontrada en plasma después del estímulo con L Dopa.

GIRARD y col. (1987) (259) analizan la GH en orina por el método inmunorradiométrico (IRMA) en cuatro grupos de pacientes. Un grupo de niños con déficit de la GH con tratamiento tenía una media de excreción de la GH de 0,9 ng/24 horas (rango: indetectable - 2,4 ng), otro grupo igual pero en tratamiento con GH 6,9 ng/24 horas (rango: 1,3 - 22,5 ng/24 horas). En los pacientes con acromegalia los valores fueron de 73 ng/24 horas (rango: 114 - 208 ng/ 24 horas), y en el grupo control fue de 6,5 ng/ 24 horas (rango: indetectable - 37,4 ng/24 horas). Al comparar la GH excretada en orina durante el día y durante la noche encontraron que existía una mayor excreción durante la noche que por el día, y que la excreción urinaria de la GH depende del aclaramiento renal. Para GIRARD la medición de la GH urinaria puede facilitar el seguimiento de niños en tratamiento con la GH.

OKUNO y col. (1987) (264) comparan los picos de la GH obtenidos tras las pruebas de estímulo farmacológico, la secreción fisiológica integrada de 24 horas y la orina recogida durante un período de 24 horas. Obteniendo unos valores de la GH media de 6,0 ng/ml y picos de 10 ng/ml tras la prueba de estímulo farmacológico y de 3,2 ng/ml y 10 ng/ml, respectivamente, para la secreción fisiológica. Analizando la GH urinaria con la GH plasmática aprecian que los pacientes con una respuesta normal de la GH plasmática y tras los

estímulos farmacológicos tenían un rango de 3,2 - 27,9 ng/m²/día en orina de 24 horas y la media de los valores en plasma durante el mismo intervalo de tiempo fue de 3,2 - 7,9 ng/ml. Mientras que en los pacientes con baja respuesta a los estímulos excretaron en la orina una media de 0,24 - 1,4 ng/m²/día y los valores medios en plasma de la GH fueron de 0,15 - 1,8 ng/ml. Dichos resultados indican que la cantidad de la GH excretada en orina durante 24 horas es igual a la contenida en unas pocas mililitros de suero.

El grupo de trabajo de HASHIDA (1988) (258) emplea el método, desarrollado por éste, de ensayo inmunoenzimático, empleando 0,05-0,15 ml de orina de sujetos normales (edad: 0,7 - 35 años) concluyendo que los valores de la GH urinarios durante el sueño decrecen conforme se incrementa la edad. Para estos autores existe una correlación entre los niveles plasmáticos de la GH y los niveles urinarios de la GH lo cual puede resultar de gran ayuda a la hora de realizar el diagnóstico de las diferentes alteraciones del crecimiento.

SUKEGAWA y col. (1988) (265) estudian niños de baja talla con edad entre 8 - 14 años con respuesta de la GH plasmática normal tras los estímulos de provocación (picos medios > 10 g/l), pacientes con acromegalia (edad: 47 -69 años), pacientes adultos normales (edad: 21 - 33 años), pacientes con hipopituitarismo (edad: 10 - 23 años), todos con función renal normal. Los valores de la GH urinaria de 24 horas en los pacientes adultos normales tenían un rango de 2,6 - 42,5 ng/g Cr (0,29 - 4,81 ng/mmol Cr) con media de $13,8 \pm 4,0$ ng/g Cr ($1,56 \pm 0,45$ ng/mmol Cr). No se detectó la GH en orina en los pacientes con hipopituitarismo. En los niños normales con baja talla los rangos de GH urinaria fueron de 55,8 ng/g Cr (6,31 ng/mmol Cr) con media de $16,5 \pm 2,5$ ng/g Cr ($1,87 \pm 0,28$ ng/mmol Cr). Para los pacientes con acromegalia los rangos fueron de 188,2 - 1458,8 ng/g Cr (21,29 - 165,02 ng/mmol Cr) con media de $431,1 \pm 149,1$ ng/g Cr ($48,77 \pm 16,87$ ng/mmol Cr). La media de la GH plasmática en 4 de los 6 pacientes con hipopituitarismo y en todos los niños

normales de talla baja fue de 0,79 - 1,45 con media de $1,2 \pm 0,1$ ng/l y de 1,28 - 13,05 con media de $5,6 \pm 0,7$ ng/l, respectivamente. La GH urinaria fue indetectable en los pacientes con hipopituitarismo.

ALBINI y col. (1988) (266) analizan la GH urinaria recogida durante 12 horas nocturnas mediante el método de radioinmunoensayo en tres grupos de pacientes, grupo 1: niños con crecimiento normal entre el P5 - P95 y edad entre 3 - 17 años. Grupo 2: niños con déficit de la GH (picos de GH < 8 ng/ml después de dos o más pruebas de estímulo) y edad entre 5 - 15 años. Grupo 3: niños con alteración del crecimiento idiopático, edad entre 10 - 18 años, situados a más de - 2 SD y con velocidad de crecimiento menor de 4 cm/año y picos de respuesta de GH > 8 ng/ml. La excreción de la GH urinaria fue significativamente más alta en el grupo 1 ($0,27 \pm 0,02$ ng/kg/12 horas) que en el grupo 2 ($0,08 \pm 0,02$ ng/kg/12 horas) o en el grupo 3 ($0,17 \pm 0,02$ ng/kg/12 horas, $P < 0,01$). Los niños con déficit clásico de GH (grupo 2) excretaron niveles significativamente más bajos ($P < 0,01$) que los niños con alteración del crecimiento idiopático (grupo 3).

HATTORI y col. (1988) (267, 268) estudian la GH plasmática nocturna y la GH urinaria en dos grupos de niños, uno con crecimiento normal y otro con baja talla (sin déficit de la GH; con déficit de la GH total y parcial), todos prepuberales. En los niños con estatura normal los rangos de la GH urinaria se sitúan entre 2,1 - 10,5 ng/m² (media: $5,0 \pm 0,5$ ng/m²). No existía correlación significativa entre la GH urinaria y la edad de los niños, tampoco, entre los dos sexos. Cuando se recogió la orina durante 5 días consecutivos, en 13 de estos niños, se observó una variación diaria de la GH urinaria (coeficiente de variación de $30,3 \pm 3,8$ %). La excreción de la GH urinaria fue muy baja en los niños con déficit completo de GH (media: $0,1 \pm 0,1$ ng/m²); baja en los déficit parciales (media: $1,6 \pm 0,3$ ng/m²) y moderada en los niños normales con baja talla (media: $3,7 \pm 0,6$ ng/m²). La diferencia fue significativa entre estos grupos

excepto entre los niños normales y los niños normales con baja talla, entre los que no existió diferencia significativa.

Cuando relacionaron los niveles de la GH plasmática durante el sueño y la GH excretada en la orina también encontraron diferencias significativas. Para ellos, los valores de la GH urinaria nocturna fueron más altos que los de GH urinaria excretada durante el día, y consideran que la filtración glomerular también puede influir en la filtración de la GH. Los pacientes con acromegalia tienen incrementada la filtración glomerular, mientras que los pacientes con déficit de la GH la tienen disminuida (269, 270) y es posible que, en éstos, los valores relativamente bajos de la GH en orina sean un reflejo de la filtración glomerular baja. Se sugiere, pues, que se realicen nuevos estudios para resolver estos problemas de las variaciones que se producen, día a día, en la excreción de la GH, para poder establecer un diagnóstico fidedigno de alteración en la secreción de la GH, determinando la GH urinaria.

Para SUKEGAWA y col. (1989) (271) también existe una relación significativa entre los valores de la GH urinaria y la secreción de la GH plasmática. Estos autores recomiendan la medición de la GH urinaria en 2 - 3 muestras para valorar la secreción de la GH en niños normales, pero con baja talla.

WALKER y col. (1990) (272) estudia la excreción de hormona de crecimiento en orina de tres grupos de pacientes. Grupo 1: niños con crecimiento normal, con tallas entre los P3 y P97 y estadios de desarrollo puberal Tanner 1. Grupo 2: niños en tratamiento por déficit de la GH, que dos días antes del estudio no habían recibido tratamiento con GH. Grupo 3: niños prepuberales en estudio por baja talla. Todos los niños tenían una función renal normal. En el grupo 1 no encontró diferencia significativa entre ambos sexos y no existía correlación entre la GH urinaria y la talla para las diferentes edades. Sin embargo, si se expresaban

en función de la creatinina, existía diferencia significativa entre los niños de menor edad y los de mayor edad. En el grupo 2 todos los niños tenían valores de la GH en orina muy por debajo de los rangos de referencia después de llevar 2 días sin recibir tratamiento con GH. Y en el grupo 3 todos aquellos niños que tenían unos valores normales de la GH tras el estímulo con clonidina o con insulina o bien durante el sueño, tenían unas cifras de la GH en orina dentro de los rangos de referencia. Concluyen en que la determinación de la GH en orina es una prueba sencilla, no invasiva y que se puede expresar en función de la creatinina urinaria; sin embargo, en sus resultados apreciaron que se produce una diferencia significativa entre los grupos según la edad. Esta caída de la GH urinaria/mmol creatinina con la edad es consecuencia del incremento de creatinina urinaria con la edad y con la masa corporal.

Hay que tener en cuenta, además, que en pacientes con hipopituitarismo se pueden dar concentraciones de la GH urinaria/creatinina falsamente elevadas porque la síntesis de proteínas y la excreción de creatinina están reducidas.

La correlación entre los picos plasmáticos de la GH tras los estímulos o durante la noche y la excreción de la GH urinaria confirma que ésta puede ser empleada como un buen test de identificación de niños con problemas del crecimiento, y que un simple test de screening puede excluir un déficit de la GH e identificar cuales son los niños que requieren una mayor investigación.

HOKKEN-KOELEGA y col. (1990) (273) estudian los perfiles plasmáticos de secreción de la GH durante 24 horas, la máxima respuesta a los estímulos de provocación con arginina y los factores IGF I e IGF II en 22 niños eutiroideos prepuberales con edad media de 9,5 años, que tenían insuficiencia renal crónica. Encontraron que las niñas tenían una respuesta máxima de la GH después de los estímulos de provocación más alta que los niños ($P < 0,05$). Los niños con estadios finales del síndrome nefrótico tenían niveles más altos de la

GH y un área bajo la curva de la GH mayor que los pacientes con displasia renal ($P < 0,005$), mientras que la línea base del área bajo la curva fue similar para todos los tipos de enfermedad renal.

El tipo de tratamiento de la enfermedad renal no influyó significativamente en los perfiles de la GH de 24 horas. Tampoco encontraron datos significativos entre los perfiles de 24 horas, respecto de la edad, la talla en SDS para la edad cronológica, la velocidad de crecimiento SDS, la edad ósea o el peso para la talla.

En los pacientes con perfiles normales se encontró que el 36 % de la secreción de la GH plasmática ocurría durante el día y el 64 % durante la noche.

Es conocido que con el daño tubular se produce una excesiva excreción urinaria de GH, mientras que en el síndrome nefrótico y la enfermedad glomerular la filtración puede exceder la capacidad de reabsorción tubular, incrementándose la excreción de la GH urinaria. Concluyen en que en estos niños urémicos existía una correlación positiva entre los niveles plasmáticos de la GH durante 24 horas y la excreción de GH durante 24 horas a pesar de tener reducida la filtración glomerular. Muchos niños con estadios terminales de insuficiencia renal y severo retraso del crecimiento tenían la secreción de la GH durante 24 horas normal a pesar del incremento de la excreción de la GH urinaria y normal o discreto aumento de los niveles plasmáticos de IGF I Y II.

El mecanismo de resistencia al crecimiento en niños con insuficiencia renal crónica es desconocido.

PAN y col. (1990) (274) estudian la correlación entre la excreción de la GH urinaria, la albumina urinaria y la B-2 microglobulina relacionándola con la función glomerular y tubular. La albúmina urinaria y la GH excretada se obtuvo de orina recogida durante el día y durante la noche de pacientes con diabetes Mellitus y de pacientes con baja talla. Para los pacientes diabéticos la excreción

de GH urinaria fue correlativamente alta con una concentración de albúmina de 1,6 g/l (rango: 0,75) ($P < 0,001$) y de microalbúmina de 0 - 0,4 g/l (rango: 0,53) ($P < 0,001$). La media de excreción de la GH fue alta en el grupo con excreción de albúmina elevada durante el día y la noche en comparación con el grupo de microalbuminuria. Para los sujetos con baja talla la media de albúmina excretada fue de $0,7 \pm 1,3$ ng/minuto (rango: 0,05 - 8,3 ng/minuto). La correlación entre la excreción de la GH y albúmina para los sujetos de baja talla fue significativa (rango: 0,14) ($P < 0,5$). La correlación entre la excreción de albúmina y de la GH en sujetos con albuminuria sugiere que esta elevación en la excreción de la GH es secundaria a anomalías en la filtración glomerular.

Para PAN y col. (1990) (274) la reabsorción tubular de la GH es determinante de la excreción de la GH urinaria y esto significa que la excreción urinaria de la GH puede no ser un indicador fiable de la producción de la GH en sujetos con baja o normal producción de la GH. La excreción de la GH urinaria elevada en sujetos con diabetes en relación con una excreción normal de B-2 microglobulina sugiere que la filtración glomerular anormal puede ser la responsable de la elevación de la excreción de la GH en algunos sujetos con diabetes; sin embargo, pueden existir otros factores que modifiquen también la excreción de la GH.

Para TANAKA (1990) (275) también existe relación significativa entre los niveles urinarios de la GH y la media de la GH plasmática. Apreciaron una variación día a día en los niveles de la GH en orina nocturna y consideran que los resultados pueden estar influenciados por la función renal.

GIRARD y col. (1990) (261) realiza un estudio comparativo entre los diferentes métodos utilizados para la determinación de la GH urinaria empleados por 6 grupos de trabajo. El cálculo de la GH urinaria requiere el 100 % de incremento de sensibilidad comparando con los ensayos en plasma. Ante esta alta

sensibilidad es importante excluir la interferencia de factores como el pH, la osmolaridad y la concentración de urea. Algunos grupos utilizan la adición de albúmina para inhibir la absorción del material plástico, otros emplean sustancias preservadoras. La utilización de albúmina u otras sustancias pueden falsear los resultados. Para 4 de los 6 autores es preciso realizar diálisis de la orina. La orina se mantuvo en una habitación con una temperatura de 4° C y posteriormente se congeló a - 20° C durante un período de tiempo razonable.

Los valores de creatinina fueron normales. Se estimó que la GH excretada en orina representaba el 0,001 % de la producción de la GH calculada (261) los incrementos de excreción de la GH en los diferentes grupos de edad puberal, como los niveles bajos de la GH en los déficit, la normalización de la GH observada durante la terapia con la GH, así como los excesivos niveles de la GH en los acromegálicos fueron analizados, concluyendo que la medición de la GH urinaria puede ser de gran ayuda diagnóstica en los pacientes con alteración en la secreción de la GH, es un método no invasivo y tiene la ventaja de realizarse en períodos largos de tiempo, días, e incluso durante semanas y algunos son de gran sensibilidad.

ALBINI y col. (1991) (276) obtiene muestras de orina simultánea con muestras de sangre a intervalos de 20 minutos para el estudio de la GH en tres grupos de niños, el grupo I comprendido por niños sanos, grupo II con déficit de GH y el grupo III con alteraciones idiopática del crecimiento y con test de estímulo de GH normales. La concentración de la GH en sangre en el grupo I fue similar al grupo III ($3,3 \pm 0,3$ versus $3,4 \pm 0,2$ ng/l). En el grupo III las concentraciones de la GH fueron significativamente más bajas ($1,6 \pm 0,2$ ng/l). La GH urinaria (media \pm SEM) estandarizada para el peso corporal (ng/kg) en el grupo I ($0,31 \pm 0,02$) fue significativamente más elevada que en el grupo II ($0,14 \pm 0,01$) y que en el grupo III ($0,20 \pm 0,01$). Referidos a valores de creatinina ng/ml en el grupo I y III fue similar ($4,0 \pm 0,3$) y ($3,4 \pm 0,3$)

respectivamente, y ambos grupos fueron significativamente más elevados que en grupo I ($1,3 \pm 0,2$). Existe una correlación entre la GH urinaria y la concentración de la GH en sangre significativa $P < 0,001$ (rango: 0,64).

KOHNO y HONDA (1992) (277) evalúan la GH urinaria y plasmática, durante las 24 horas de dos días consecutivos en niños diagnosticados de Síndrome de Turner y en niños normales. Todos los niños estaban en estadios prepuberales según la clasificación de Tanner, eran eutiroideos y no tenían enfermedad renal. La excreción de la GH urinaria durante 24 horas varía entre el primer y el segundo día en los dos grupos. Los valores medios para la excreción de la GH urinaria durante 24 horas fue de $13,4 \pm 2,2$ ng/día (rango: 9,3 - 19,0) en los niños normales y de $2,3 \pm 1,8$ ng/día (rango: 0,6 - 5,9) en los niños con Síndrome de Turner. La media fue significativamente más baja en los niños con Síndrome de Turner que en los niños normales ($P < 0,001$); algunos de los pacientes con Síndrome de Turner tenía una respuesta normal de la GH a los test de provocación.

KIDA y col. (1992) (278) midieron la GH en plasma y orina en niños de baja talla y niños con estatura normal. Valoraron la GH tras estímulo con insulina y calcularon el área bajo la curva de la GH plasmática obtenida durante 3 horas de sueño. Para analizar la GH en orina obtuvieron muestras de orina durante 10 horas de sueño nocturno o durante el tiempo que duró el test de estimulación con insulina. Los resultados fueron expresados en nanogramos/gramos de creatinina. A los niños con estatura normal sólo se les estudió la GH en la orina de la mañana. Encontraron que la concentración total de la GH urinaria en niños con disminución de la secreción hipofisaria de la GH era significativamente más baja que la de los niños de baja talla no endocrina; al mismo tiempo estos últimos tenían cifras más bajas que los niños de estatura normal. Apreciaron, que existía una variación diaria de la GH en orina recogida en días consecutivos y ello podía ser atribuido a variaciones diarias en la secreción hipofisaria de la GH.

Por otra parte, día a día, se producen cambios en la función renal, que podrían influir en estas variaciones.

CROWNE y col. (1992) (279) estudian un grupo de niños que había recibido radioterapia craneal durante el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda, otro grupo de niños normales analizando perfiles plasmáticos de hormona de crecimiento durante 24 horas, y a otro tercer grupo con retraso constitucional del crecimiento examinado dichos perfiles durante 12 horas. En los tres grupos valoraron la GH urinaria. Observan que en los niños prepuberales de los dos primeros grupos existía una correlación significativa entre la media plasmática de hormona de crecimiento y la GH urinaria total referida en ng/g de creatinina. Sin embargo, en los niños puberales no existía dicha correlación. En los niños con retraso constitucional de crecimiento, pero que tenían puesta en marcha su pubertad también existía correlación significativa entre la concentración de la GH urinaria y la media de amplitud de los pulsos en los perfiles de 12 horas. Sin embargo, no existía correlación entre los números de picos de la GH en dichos perfiles. Durante el periodo puberal no existe, pues, correlación entre la media de la GH plasmática y la concentración total de la GH urinaria expresada en ng/g de Cr.

La GH excretada en la orina representa alrededor del 0,001% de la concentración plasmática de dicha hormona (261) y es el producto final del metabolismo renal incluyendo la filtración glomerular y a la reabsorción tubular.

Los autores consideran que es preciso continuar las investigaciones en relación con la función renal y la excreción de la GH en orina antes de considerar esta última prueba como un método de screening para el déficit de la GH y que no es la prueba más apropiada para emplearla durante el periodo puberal.

3. INTERÉS DE LA DETERMINACIÓN DE LA HORMONA DEL CRECIMIENTO EN ORINA.

Aunque los estudios de la GH plasmática sean determinantes para los diagnósticos de déficits de la GH, de todos es sabido lo prolongados, costosos e incómodos que pueden resultar para el paciente y/o equipo médico. Con la determinación de la GH en orina se podrían realizar exploraciones y diagnósticos precoces de alteraciones en la secreción de la GH y, por otra parte, un seguimiento de los tratados con dicha hormona.

MATERIAL Y MÉTODOS

PACIENTES

PACIENTES

La muestra con la que se ha desarrollado este proyecto la integran **19** pacientes con **INICIO PUBERAL ADELANTADO** (*pubertad precoz verdadera, telarquia precoz simple, pubarquia precoz simple*), seleccionados según las características que posteriormente se detallarán, y que fueron atendidos en la consulta de Endocrinología Pediátrica del Hospital Universitario "San Carlos", y **273** escolares **SANOS**, alumnos del Colegio Almazán, como población control para la determinación de la hormona del crecimiento en la orina.

GRUPO I: Pacientes con PUBERTAD PRECOZ CENTRAL.

Un total de **5** pacientes (1 niño y 4 niñas), con edad decimal media en el momento de inclusión en el estudio de 8,02 años (rango: 7,32 - 8,87 a.), y con edad decimal media de inicio del cuadro de 5,96 años (rango: 3,00 - 7,30 a.).

Criterios diagnósticos:

a) aparición de uno o más caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en las niñas y de los 9 años en los niños, asociado a

b) puesta en marcha del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, objetivado por la presencia del incremento nocturno de la concentración de la LH, del aumento de la amplitud de los pulsos y por el predominio de la LH tras el estímulo con LHRH.

GRUPO II: Pacientes con TELARQUIA PRECOZ SIMPLE.

Un total de 7 niñas, con edad decimal media en el momento de inclusión en el estudio de 6,89 años (rango: 4,42 - 8,95 a.), y con edad decimal media de inicio de la telarquia a los 5,00 años (rango: 2,00 - 7,40 a.).

Criterios diagnósticos:

- a) aumento mamario antes de los 8 años.
- b) eje hipotálamo-hipófiso-gonadal sin activar.

GRUPO III: Pacientes con PUBARQUIA PRECOZ SIMPLE.

Un total de 7 pacientes (6 niñas y 1 niño), con edad decimal media al ser incluido en el estudio de 7,56 años (rango: 5,46 - 8,87 a.), y con edad decimal media al inicio de la pubarquia de 5,11 años (rango: 2,60 - 7,00 a.).

Criterios diagnósticos:

- a) presencia de vello púbico antes de los 8 años en las niñas y de los 9 en los niños.
- b) no activación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal.
- c) test de Nuvacthen normal. Tras inyectar 250 ng de tetracoxáctico (análogo sintético de la ACTH " Nuvacthen Ciba ") se realizan extracciones de sangre a los tiempos basal, 15, 30, 45 y 60 minutos. Se considera normal cuando se obtienen picos de cortisol y de dexosi-17-hidroxiprogesterona entre 3 y 5 veces el valor basal respectivamente. Será positivo si los valores superan 5 veces el valor basal.

GRUPO IV: Niños/as CONTROL DE LA GH EN ORINA.

Un total de **273** escolares sanos (160 niños y 113 niñas), con edades decimales, al realizar la determinación de GH urinaria, comprendidas entre 5,97 y 18,03 años.

Criterio de selección:

no alteración en el inicio puberal.



Los datos somatométricos, ecográficos, radiológicos y hormonales de los pacientes de este estudio se recogen en el anexo final: "**PACIENTES**".

CONDICIONES que cumplían los pacientes incluidos en este trabajo:

- Ningún niño estudiado presentaba otras alteraciones endocrino-metabólica-orgánica, salvo la relacionada con la patología endocrino-puberal.

- Ninguno recibía medicación alguna, excepto los diagnosticados de pubertad precoz verdadera, que fueron tratados con análogos LHRH o acetato de ciproterona.

- En ningún caso se utilizaron inductores farmacológicos del sueño, para conseguir que los niños se durmieran la noche que se les realizaron las determinaciones hormonales nocturnas.

- Tanto los padres como los propios niños fueron informados con precisión de las pruebas que se les iban a efectuar, obteniendo de todos la conformidad para su realización.

MATERIAL

MATERIAL

A continuación se cita el material empleado en la realización de esta Tesis Doctoral:

a) Aparatos:

- Tallímetro tipo: Harpender Stadiometers. Holtain Limited. Crymych, Dyfed.
- Báscula tipo: SECA. Modell 713. Máx 130 Kg. Mím 2 Kg. $d=e= 0.2$ Kg.
- Orquidómetro de Prader.
- Ecógrafo TOSHIBA SSA 250 A con sonda convex multifrecuencia para el estudio abdominal de 3.75 KHz, con campo de visión desde 4 - 24 cm (PVE-375 M).
- Aparato de Rayos X Standard.
- Centrifuga Jouan. CR 412.
- Congelador Colora. UF 40 - 300 S.
- Ordenadores personales compatibles (EMC - Super 5) y (Tandon 386).
- Impresoras Pinwriter P7 plus deNec y Canon BJC-4100.
- Paquetes informáticos: WINDOWS, HARVARD GRAPHIC, SIGMA, Programa GROWTH, EXCEL 3 .
- Atlas de Greulich y Pyle y Atlas Tanner-Whitehouse.
- Solución salina al 0.9 %.
- Abocat y sistema de llaves de tres pasos.
- Jeringuillas estériles de único uso, de 2.5 ml. Plastipak.

- Tubos para centrifuga de 16 por 100 mm.
- Gradillas.
- Botes recolectores de orina de 24 horas.
- Botes recolectores de orina de 100 ml.

b) Fármacos:

- Viales de Gonadorelina (GnRH). LUFORAN. Vía parenteral. Laboratorios Serono.
- Viales de GRF (1-29) NH₂. GREFER. Via parenteral. Laboratorios Serono.

c) Reactivos:

- KIT para GH plasmática. Sorin. Biomédica.
- KIT para LH plasmática. CIS. Bio internacional.
- KIT para FSH plasmática. CIS. Bio internacional.
- KIT para GH urinaria. Biomerieux.
- KIT para Estradiol. Coat A Count. DPC diagnostic Products Corporation.
- KIT para Testosterona libre. Coat A Count DPC diagnostic Products Corporation.
- KIT para Dehidroepiandrostendiona sulfato. Coat A Count. DPC diagnostic Products Corporation.
- KIT para D4-androstendiona. Active androstendione. Diagnostic Systems. Laboratories Inc.
- KIT para Sm-C. Nichols Intitute Diagnostic.
- KIT para creatinina Spres 550 Isasa.

MÉTODOS

MÉTODOS

1. MÉTODO CLÍNICO

Una vez seleccionada la muestra, e incluido cada uno de los pacientes, según sus características, en el grupo correspondiente, y atendiendo al diseño experimental planteado, se procedió de la siguiente manera:

1.1. ESTUDIO CLÍNICO-ANTROPOMÉTRICO DE LA MUESTRA.

1.1.1. Realización de anamnesis clínica. Se diseñó un protocolo para recoger de las historias clínicas los siguientes datos clínicos: edad de inicio del desarrollo puberal (para poder definir si se encontraba en una etapa precoz de instauración de la pubertad), antecedentes personales y familiares de interés (como edad de la menarquia materna y antecedentes de pubertad precoz en la familia), datos antropométricos (peso, talla y velocidad de crecimiento).

1.1.2. Determinación de la edad decimal. La edad decimal se basa en que cada día del calendario se expresa en milésimas de año. La edad se obtiene restandole a la fecha de la exploración clínica la fecha de nacimiento.

1.1.3. Valoración de la talla. Tanto los niños como sus progenitores fueron tallados mediante un aparato de precisión tipo HOLTAIN LIMITED

STADIOMETER HAPERDEN, siendo medidos en posición de Frankfurt. Expresando los valores obtenidos en U.D.T. respecto a la población de Tanner y a su talla genética.

1.1.4. Determinación de la talla genética. Se obtiene de la resultante de la media aritmética entre la talla materna y la paterna, y si se trata de un niño se le suma 6,5 cm a dicha media, y en el caso de una niña se le resta 6,5 cm.

1.1.5. Análisis de la velocidad de crecimiento. Se calculó la velocidad de crecimiento en el último período de tiempo, siendo éste siempre mayor de 6 meses, y se expresó en cm/año, así como en U.D.T..

1.1.6. Valoración de la situación puberal. Siguiendo la clasificación establecida por Tanner, en las niñas el desarrollo mamario (telarquia) se estableció en cinco estadios; en los niños, el volumen testicular del 1 al 25 ml.; y en ambos sexos, la evolución del vello púbico (pubarquia), también en cinco estadios.

1.1.7. Determinación de la edad ósea. A los niños, sometidos a estudio, se les realizó una radiografía de la mano izquierda. Dicha radiografía se comparó con los estándares recogidos en los atlas de Greulich y Pyle y Tanner-Witehouse, para establecer su edad ósea, y se expresaron los valores en U.D.T. respecto a la edad cronológica correspondiente, según el método RUS-TW2.

1.1.8. Valoración de las gónadas. Para la estimación del desarrollo de las gónadas, en el caso de los niños se empleó el orquidómetro de Prader y en el de las niñas mediante la ecografía ginecológica-pélvica.

Para calcular todas las U.D.T. se empleó la siguiente fórmula matemática $X - X_m / D.T.$, siendo X el valor determinado para un parámetro concreto a una

edad cronológica determinada, X_m la media de Tanner, y D.T. la desviación típica para esa edad cronológica en esa misma población.

1.2. REALIZACIÓN DEL ESTUDIO HORMONAL.

1.2.1. Metodología preliminar.

Los niños acudían a la UNIDAD de SUEÑO del Departamento de Pediatría del Hospital Clínico Universitario San Carlos, alrededor de las 21 horas, realizando previamente en su domicilio la última ingestión de alimento del día y la última micción de la tarde.

Se les realizaba venopunción en mano o brazo colocando un abocat y un sistema de llave de tres pasos, manteniendo permeable la vía venosa con una solución de suero salino al 0,9% a un ritmo de 25 ml/Kg/día, permaneciendo desde ese momento en cama y con la luz apagada para favorecer el sueño.

Tras comprobar, por medios visuales, que el niño/a estaba durmiendo, a las 23 horas se comenzaban las extracciones de sangre. Si algún niño no lograba dormirse antes de la hora programada para el inicio de la prueba, ésta se suspendía.

1.2.2. Recogida y conservación de las muestras sanguíneas.

a) Para la determinación de la secreción espontánea nocturna de GH, LH y FSH. Durante el periodo de sueño nocturno se procedió a la extracción de las muestras de sangre, separando las alicuotas en tubos seriados.

Cada muestra de sangre fue depositada en un tubo seco de vidrio sin anticoagulante y centrifugadas a una velocidad de 1.500 a 3.000 r.p.m., durante 15 minutos. Posteriormente cada alícuota de suero fue separada en tres subfracciones de 0,3 ml en sendos tubos, para la determinación de GH, LH y FSH respectivamente.

Las series de todos los tubos con el suero fueron guardadas a - 20° C hasta su ulterior procesamiento para las determinaciones hormonales en el Laboratorio de Medicina Nuclear.

b) Para la determinación basal de estradiol/testosterona, dehidroepiandrosterona sulfato, D4-androstendiona. Adicionalmente, el mismo día del estudio, se obtenía una muestra de sangre para determinar estas hormonas, remitiendo la misma al laboratorio para ser procesada.

c) Para la determinación de la secreción de GH, LH y FSH tras los estímulos farmacológicos respectivamente con GHRH y LHRH. Se procesaron los datos obtenidos de las pruebas diagnósticas hormonales solicitadas desde la consulta de endocrinología. Dichas pruebas consisten en valorar la respuesta hormonal (de la GH y de las gonadotropinas) al estímulo farmacológico. Se administró por vía endovenosa, para la GH, 1 mcg/kg de GEREFF (GHRH) y para las gonadotropinas, 100 mcg de LUFORAN (LHRH) y se extrajeron muestras de sangre en los minutos 30', 45', 60', 90' y 120'. Siendo procesadas posteriormente en el Laboratorio de Medicina Nuclear.

d) Para la determinación de la Hormona de crecimiento en orina. Para el análisis de la GH en orina se les explicó a los niños como deberían recoger la orina producida durante toda la noche, para ello se les proporcionó unos botes destinados para dicho fin. Se calculó un tiempo de 10 horas de sueño nocturno.

Por la mañana se medía el volumen total de la orina emitida y se tomaba una muestra de 50 ml en botes estériles para orina, correctamente identificados, y se congelaba a - 40° C hasta su ulterior procesamiento, en el Laboratorio de Medicina Nuclear.

Una alícuota de 2 ml era enviada al Laboratorio de Nefrología para la determinación de la creatinina.

Todos los pasos comprendidos entre la recogida de las muestras sanguíneas y urinarias, hasta su congelación, en espera de ser procesadas, fueron realizados por la misma persona, la doctoranda, para evitar cualquier tipo de error o confusión durante la realización de las pruebas y el traslado de las muestras a los laboratorios correspondientes.

2. MÉTODO DE LABORATORIO.

El procesado de todas las determinaciones hormonales se realizó en **LABORATORIO DE MEDICINA NUCLEAR** del Hospital Universitario San Carlos de Madrid.

2.1. HORMONA DE CRECIMIENTO (GH) PLASMÁTICA.

- **Método:** Radioinmunoensayo (RIA).
- **Kit:** Sorin-Biomédica. Diagnostic division. 13040 Saluggio (Vercelli) Italy.
- **Coefficiente de variación intraensayo:** 5 %.
- **Coefficiente de variación interensayo:** 7 %.
- **Sensibilidad del método:** 0,25 + 0,2 ng/ml.
- **Especificidad:** las reacciones cruzadas con prolactina, FSH, LH, HCG y TSH son menores que 0,02 %.

2.2. HORMONA LUTEINIZANTE (LH).

- **Método:** Ensayo Inmunoradiométrico (IRMA).
- **Kit:** CIS bio internacional. F91192 Cif-Sur Yvette Cedex. France.
- **Coefficiente de variación intraensayo:** 1,6 %.
- **Coefficiente de variación interensayo:** 5 %.
- **Sensibilidad del método:** 0,15 mUI/ml.
- **Especificidad:** no tiene reacciones cruzadas con HCG, FSH ni TSH.

2.3. HORMONA FOLÍCULO ESTIMULANTE (FSH).

- **Método:** Ensayo Inmunoradiométrico (IRMA).
- **Kit:** CIS bio international. F91192 Cif-Sur Yvette Cedex. France.
- **Coefficiente de variación intraensayo:** 2,9 %.
- **Coefficiente de variación interensayo:** 4,2 %.
- **Sensibilidad del método:** 0,2 mUI/ml.
- **Especificidad:** no presenta reacciones cruzadas con HCG, LH ni TSH.

2.4. ESTRADIOL.

- **Método:** Radioinmunoensayo de fase sólida (RIA).
- **Kit:** Coat-A-Count. DPC diagnostic Products Corporation. 5700 West 96 th Street. Los Angeles. CA 90045. USA.
- **Coefficiente de variación intraensayo:** 5 %.
- **Coefficiente de variación interensayo:** 7 %.
- **Sensibilidad del método:** 8 pg/ml.
- **Especificidad:** el antisuero es altamente específico para el estradiol, con reacción cruzada relativamente baja con otros esteroides naturales o terapéuticos.

2.5. TESTOSTERONA LIBRE.

- **Método:** Radioinmunoensayo de fase sólida (RIA).
- **Kit:** Coat-A-Count. DPC diagnostic Products Corporation. 5700 West 96 th Street. Los Angeles. CA 90045. USA.
- **Coefficiente de variación intraensayo:** 3,8 %.
- **Coefficiente de variación interensayo:** 4 %.
- **Sensibilidad del método:** 0,15 pg/ml
- **Especificidad:** el anticuerpo para la testosterona libre es altamente específico para la testosterona, con una reacción cruzada extremadamente baja con otros esteroides naturales o drogas terapéuticas.

2.6. DEHIDROEPIANDROSTERONA-SULFATO (DHA-S).

- **Método:** Radioinmunoensayo de fase sólida (RIA).
- **Kit:** Coat-A-Count. DPC diagnostic Products Corporation. 5700 West 96 th Street. Los Angeles. CA 90045. USA.
- **Coefficiente de variación intraensayo:** 4 %.
- **Coefficiente de variación interensayo:** 5,5 %.
- **Sensibilidad del método:** 2,1 microgramos/dl
- **Especificidad:** el anticuerpo es altamente específico para la DHA-S y posee una reacción relativamente baja con otros esteroides naturales.

2.7. DELTA 4 ANDROSTENDIONA.

- **Método:** Radioinmunoensayo de fase sólida (RIA).
- **Kit:** Active androstendione. Diagnostic Systems. Laboratoires Inc. PO Box 57946 Webster. Texas 77598. USA.
- **Coefficiente de variación intraensayo:** 4,5 %.
- **Coefficiente de variación interensayo:** 8 %.
- **Sensibilidad del método:** 0,1 nanogramos/ml.
- **Especificidad:** las reacciones cruzadas con otros esteroides son prácticamente nulas.

2.8. HORMONA DE CRECIMIENTO (GH) EN ORINA.

- **Método:** El inmunoradiométrico (IRMA) basado en una técnica de sandwich en dos etapas sucesivas.
- **Kit:** BioMérieux. 69280 Marcy. L'Etoile. France. BioMérieux SA au capital de 45068 400 F.
- **Coefficiente de variación intraensayo:** 6 %.
- **Coefficiente de variación interensayo:** 3,5 %.
- **Sensibilidad del método:** 0,5 pg/ml.
- **Especificidad:** no existe reacción cruzada del anticuerpo prácticamente con prolactina, LH, FSH ni TSH.

3. MÉTODO ANALÍTICO DEL ESTUDIO HORMONAL.

La secreción de determinadas hormonas se efectúa episódicamente a lo largo de un tiempo determinado. Cuando se analiza esta secreción se aprecia como se produce un aumento relativo en la concentración hormonal seguido de un descenso de dicha concentración. Estos sucesos son conocidos como pulsos.

Desde que se conoce la importancia que tiene la secreción pulsátil de determinadas hormonas, sobre su acción biológica, se han realizado métodos de medición e interpretación de los patrones de secreción hormonal episódica en series temporales de muestras sanguíneas. Sin embargo, no existe un consenso acerca de cual es el método matemático ideal para analizar la gran cantidad de hormonas.

Los métodos objetivos para analizar los pulsos hormonales se basan en varias operaciones matemáticas y presentan una gran variabilidad de características. Un programa ideal de análisis de pulsos debería reducir los falsos positivos y negativos de tal manera que la estimación de la frecuencia de los pulsos fuese lo más aproximada a la realidad.

Existen varios métodos uno de los primeros en ser utilizado fue el método de SANTER y BARDÍN (1973) (280). Ellos definían como pico o pulso a todo incremento de un 20% en la concentración hormonal de una muestra por encima del nadir individual previo. Esto equivale aproximadamente 3 veces el coeficiente intraensayo. Este método sólo proporciona el número de los pulsos y la concentración hormonal integrada.

En 1983 CLIFTON y STEINER (281) desarrollaron un método matemático con el cual se podría determinar la frecuencia y la amplitud de los pulsos. Se denominó Cycle Detector, y es muy útil para series en las que la amplitud de los picos es relativamente constante y la línea de base estable.

En 1986 VALDHUIS y JHONNES (282) desarrollaron otro método definiendo un pulso como un aumento estadísticamente significativo en un grupo de valores hormonales seguido por un decremento, también estadísticamente significativo, de un segundo grupo de valores, es conocido como **Cluster Analysis**. Es insensible a líneas de base inestables y no se afecta negativamente por cambios en la amplitud, ancho o configuración de los picos dentro de las series hormonales.

En 1982 MERRIAN y WACHTER (283) desarrollaron el método **Pulsar**. El Pulsar elimina todas las oscilaciones, debidas a los biorrítmos, de los datos en periodos prolongados de tiempo (por ejemplo 24 horas), definiendo para ello una línea base. Identifica incrementos significativos sobre esta línea de base mediante criterios tanto de altura como de duración de los pulsos.

En 1984 VELDHUIS (284) realizó una comparación de estos programas, llegando a la conclusión que la frecuencia del muestreo modifica de forma significativa la frecuencia de los pulsos estimados en todos los programas. Cada programa "per se" es determinante en la estimación de la frecuencia de los pulsos.

En nuestra muestra hemos analizado los siguientes parámetros: número de pulsos, frecuencia de pulsos por hora, pico máximo de amplitud del pulso, valor basal hormonal, área bajo la curva y secreción integrada de la secreción espontánea nocturna de las hormonas LH, FSH y GH, así como el número de lecturas $< 5 \mu\text{g/ml}$ en la secreción de GH, realizando un estudio comparativo de

dicha respuesta hormonal entre las pubertades precoces, las telarquias precoces y las pubarquias precoces.

Dicho análisis fue aplicado también a la respuesta hormonal tras el estímulo de LHRH para las hormonas LH, FSH y tras GRF para la GH.

Empleamos el programa Growth del Dr. M. Marco Hernández para la determinación de la concentración integrada y el area bajo la curva de las tres hormonas. El pico máximo de amplitud del pulso y los pulsos de la GH también fueron analizados por este programa.

Para el análisis de los pulsos de la LH y de la FSH hemos definido el pulso según BOYAR (25) como todo incremento de la concentración de LH o de FSH por encima del 30 % seguido de un descenso de dicha concentración. Para eliminar falsos positivos se estableció como amplitud mínima para un pulso la de 0,2 mU/ml (33) y el recuento de pulsos se efectuó mediante el análisis de las gráficas obtenidas de la secreción episódica de dichas hormonas mediante el programa Harvard Graphics. Los datos obtenidos fueron analizados estadísticamente empleando el programa R-SIGMA.

4. MÉTODO ESTADÍSTICO.

4.1. RECURSOS INFORMÁTICOS.

Se procesaron un total de 292 fichas (273 de los pacientes para el estudio control de la GH urinaria y 19 para el estudio de los pacientes con adelanto puberal). Cada ficha contenía un total de 197 variables cuantitativas y 3 variables categóricas.

Para el procesamiento y análisis estadístico de los datos se utilizó el paquete de programas R-SIGMA de HORUS HARDWARE, Madrid y la impresora PINWRITER P7 PLUS de NEC para la impresión de los análisis efectuados. Como soporte de estos procesos, se empleó un ordenador personal Tandon 386.

4.2. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.

El estudio descriptivo de las variables evaluadas en cada uno de los grupos y subgrupos analizados atendió a los siguientes criterios:

- *diagnóstico:*

- * Pubertad precoz verdadera
- * Telarquia precoz
- * Pubarquia precoz
- * Niños normales (para el estudio de la GH en orina)

- *sexo:* debido a lo reducido de la muestra no se ha realizado el análisis por sexos.

Para cada una de las *variables cuantitativas* analizadas se obtuvieron los siguientes parámetros descriptivos:

- media aritmética
- desviación estandar
- error estandar de la media
- valores mínimo y máximo
- rango
- tamaño
- intervalo de confianza para la media del 95%

Para las *variables cualitativas* se obtuvo:

- frecuencia absoluta
- porcentaje

4.3. ESTADÍSTICA ANALÍTICA.

4.3.1. Test de normalidad (test de Kolmogorov-Smirnov).

Se utilizó este test para analizar si las variables cuantitativas seguían una distribución normal con nivel de significación por las tablas de Lilliefors,

4.3.2. Test de homogeneidad de variancias. (test de Cochran).

4.3.3. Análisis de significación.

Las variables cuantitativas se analizaron utilizando el *análisis de la varianza* (ANOVA) para un factor (factor diagnóstico) en los casos que la variable se ajustase a una distribución normal y el test de *KNEWMAN-KEULS* para la comparación múltiple de medias en los casos con ANOVA significativo.

En el caso de que las variables no siguiesen una distribución normal se empleó el test de *KRUSKAL-WALLIS*

Para analizar la evolución de los datos durante el tratamiento en el grupo de pubertad precoz verdadera a los tiempos basal, 6 y 12 meses se utilizó el análisis de la varianza (ANOVA en bloque). Las variables no normales se analizaron mediante la prueba de *FRIDMAN*.

El *test de STUDENT* se utilizó para la comparación de muestras pareadas para analizar, en los pacientes con telarquia precoz, los cambios experimentados a los 6 meses de seguimiento en las variables analizadas.

Para analizar los niveles hormonales espontaneos (LH, FSH Y GH) y estos mismos niveles después de la administración intravenosa de un estímulo farmacológico (LHRH y GHRH respectivamente) aplicamos el análisis de correlación.

Todas las pruebas estadísticas se analizaron con contraste bilateral y aceptando, como significativo, un valor de $P < 0,05$ (error $\alpha = 0,05$).

5. MÉTODO BIBLIOGRÁFICO.

La fuente de documentación bibliográfica se obtuvo mediante la lectura de monografías y tratados, y a través del sistema MEDLINE, seleccionando las referencias bibliográficas correspondientes al tema del trabajo, que habían sido publicadas en los últimos años.

Las referencias bibliográficas fueron empleadas según las normas y el estilo del grupo de "VANCOUVER" (Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas). Dichas referencias han de ser enumeradas siguiendo el orden en que son mencionadas por primera vez en el texto, en números árabes y entre paréntesis.

Los títulos de las revistas se han abreviado según el estilo empleado en el Index Medicus para lo que se consultó en el " List of Journal indexed " que aparece cada año en el número de Enero del Index Medicus.

RESULTADOS

RESULTADOS

El análisis estadístico de los datos obtenidos en este trabajo de investigación se expondrán en una serie de tablas que reflejan el número de pacientes estudiados (n), la media aritmética de los parámetros de las mues-tras analizadas (X) y la desviación típica (DT), los valores mínimos (m), los valores máximos (M) y en unas gráficas que recogen las curvas de las secreciones hormonales y los valores significativos.

Para facilitar el seguimiento de estos resultados se ha establecido el siguiente orden de presentación:

1. Comparación de los datos somatométricos y radiológicos.
2. Comparación de la ecografía pélvica.
3. Comparación de los valores hormonales basales (Estradiol, DHA-S, Delta 4-androstendiona).
4. Comparación de la secreción de la LH.
5. Comparación de la secreción de la FSH.
6. Comparación de la secreción de la GH.
7. Evolución somatométrica-radiológica-ecográfica en las telarquías precoces (estudio al diagnóstico y a los 6 meses).
8. Evolución hormonal en las telarquías precoces (estudio al diagnóstico y a los 6 meses).

9. Evolución somatométrica-radiológica-ecográfica en las pubertades precoces verdaderas (estudio al diagnóstico y durante el tratamiento)
10. Evolución hormonal en las pubertades precoces verdaderas (estudio al diagnóstico y durante el tratamiento).
11. Estudio de la GH en orina.

ABREVIATURAS empleadas en las TABLAS y en la GRÁFICAS:

- E. inicio sint.: edad de inicio de los síntomas
- E. Cronol.: edad cronológica
- E. ósea: edad ósea
- Talla genet.: talla genética
- Vel. crec.: velocidad de crecimiento
- $X \pm D.T.$: media \pm desviación típica
- m: valor mínimo
- M: valor máximo
- n: número de pacientes
- Pubarquia P. (P.P.): pubarquia precoz
- Telarquia P. (T.P.): telarquia precoz
- Pubertad P. V. (P.P.V.): pubertad precoz verdadera
- Q. exp.: Q. experimental de la prueba de Newman-Keuls
- Q. teor.: Q. teórica de la prueba de Newman-Keuls
- ml: mililitros
- cm: centímetros
- pg/ml: picogramos por mililitros
- ng/ml: nanogramos por mililitros
- mU/ml: miliunidades por mililitros
- DHA-S: dehidroepiandrosterona sulfato
- LH: hormona luteinizante
- FSH: hormona folículo estimulante
- GH: hormona del crecimiento
- LHRH: hormona liberadora de gonadotropinas
- GHRH: hormona liberadora de la hormona del crecimiento

- espon. noct.: espontánea nocturna
- amp. pulso: amplitud del pulso
- secre. integr.: secreción integrada
- A.B.C.: área bajo la curva
- frec. pulsos: frecuencia de los pulsos
- N° pulsos: número de pulsos
- h: hora
- m: minutos
- N.S.: no significativo

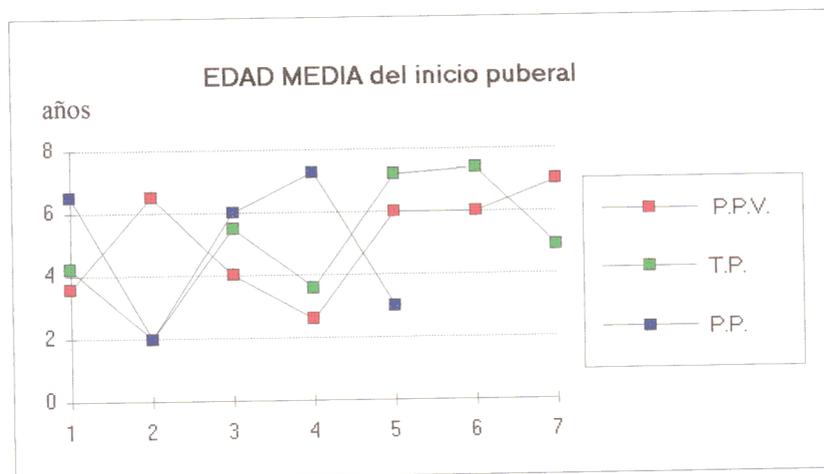
Los datos comprendidos entre los apartados 1 al 6 fueron interrelacionados entre los tres grupos de pacientes con adelanto puberal (Telarquia precoz, pubarquia precoz y pubertad precoz verdadera).

1. COMPARACIÓN DE LOS DATOS SOMATOMÉTRICOS Y RADIOLÓGICOS ENTRE LOS TRES GRUPOS (Pubertad precoz verdadera, Telarquia precoz y Pubarquia precoz).

En la tabla 3 se recogen las edades medias del inicio de los síntomas, las edades que presentaban los pacientes al estudio y los valores medios de las desviaciones típicas (U.D.T.) de las tallas, de los pesos, de la velocidad de crecimiento y de la edad ósea de los tres grupos.

Tabla 3. Datos clínicos-somatométricos-radiológicos.

	PUBARQUIA P.	TELARQUIA P.	PUBERTAD P. V.
	n=7	n=7	n=5
	$\bar{X} \pm D.T. [m-M]$	$\bar{X} \pm D.T. [m-M]$	$\bar{X} \pm D.T. [m-M]$
E. inicio sínt. (años)	5,1 \pm 1,7 [2,6-7,0]	5,0 \pm 1,9 [2-7,4]	5,9 \pm 1,7 [3-7,5]
E. cronol. (años)	7,6 \pm 1,3 [5,5-8,9]	6,9 \pm 2 [4,4-8,9]	8,0 \pm 0,9 [7,3-8,9]
E. ósea (U.D.T.)	0,8 \pm 1,1 [-1,2-2,5]	0,9 \pm 0,8 [0,0-2,0]	1,7 \pm 2,2 [-0,5-5,1]
Talla genét. (U.D.T.)	1,6 \pm 1,4 [-0,4-3,4]	1,4 \pm 1,0 [-0,4-2,0]	2,1 \pm 1,2 [0,7-3,5]
Talla Tanner (U.D.T.)	0,4 \pm 1,6 [-1,6-2,4]	0,8 \pm 1,0 [-0,5-2,3]	1,8 \pm 1,5 [-0,8-3,1]
Peso (U.D.T.)	1,1 \pm 1,1 [-0,9-2,3]	1,0 \pm 1,0 [0,0-2,5]	2,3 \pm 4,1 [0,3-4,1]
Vel. crec. (U.D.T.)	0,4 \pm 0,7 [-0,9-0,8]	1,5 \pm 1,2 [-0,6-2,4]	2,5 \pm 2,8 [-1,1-6,8]

Gráfica 1. Edad media de inicio del desarrollo puberal en los tres grupos

P. P. V. : Pubertad precoz verdadera.
 T. P. : Telarquia precoz.
 P. P. : Pubarquia precoz.

Al hacer la comparación de las U.D.T. de los pesos, de las tallas en relación a las tallas de Tanner y a las tallas genéticas y de las edades óseas recogidos al inicio del estudio, entre los tres grupos analizados (pubertad precoz verdadera, telarquia precoz y pubarquia precoz) no encontramos diferencias significativas en estos datos al aplicar el análisis de la varianza y la prueba de Newman Keuls. Sólo se encontró una diferencia significativa ($P < 0,05$) entre la velocidad de crecimiento de las pubertades precoces verdaderas ($2,5 \pm 2,8$ U.D.T.) y las pubarquias precoces ($- 0,4 \pm 0,7$ U.D.T.) Tablas 4, 5, 6, 7 y 8. Gráficas 1, 2 y 3.

Gráfica 2. Estudio comparativo de los datos somatométricos entre los tres grupos de adelanto puberal.

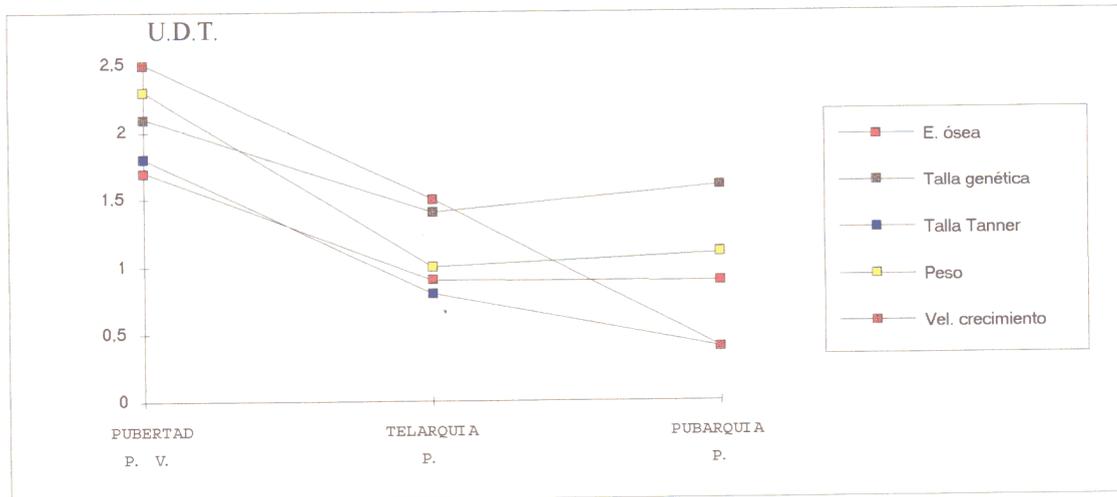


Tabla 4. Comparación de las U.D.T. del peso.

		Newman keuls		U.D.T. peso
		Q. exp.	Q. teor.	Significación
PUBERTAD P.V.	TELARQUIA P.	2,8359	3,62	N. S.
PUBERTAD P.V.	PUBARQUIA P.	2,6646	2,98	N. S.
TELARQUIA P.	PUBARQUIA P.	0,1783	2,98	N.S.

Tabla 5. Comparación de las U.D.T. de la talla según la talla de Tanner.

		Newman Keuls		U.D.T. T. Tanner
		Q. exp.	Q. teor.	Significación
PUBERTAD P.V.	TELARQUIA P.	1,8813	2,98	N. S.
PUBERTAD P.V.	PUBARQUIA P.	2,5073	3,62	N. S.
TELARQUIA P.	PUBARQUIA P.	0,6516	2,98	N.S.

Tabla 6. Comparación de las U.D.T. de la talla según la talla genética.

		Newman Keuls		U.D.T. T. genét.
		Q. exp.	Q. teor.	Significación
PUBERTAD P.V.	TELARQUIA P.	1,8458	3,65	N. S.
PUBERTAD P.V.	PUBARQUIA P.	1,4571	3	N. S.
TELARQUIA P.	PUBARQUIA P.	0,4259	3	N.S.

Tabla 7. Comparación de las U.D.T. de la edad ósea.

		Newman Keuls		U.D.T. Ed. ósea
		Q. exp.	Q. teor.	Significación
PUBERTAD P.V.	TELARQUIA P.	1,3503	3	N. S.
PUBERTAD P.V.	PUBARQUIA P.	1,5101	3,65	N. S.
TELARQUIA P.	PUBARQUIA P.	0,1751	3	N.S.

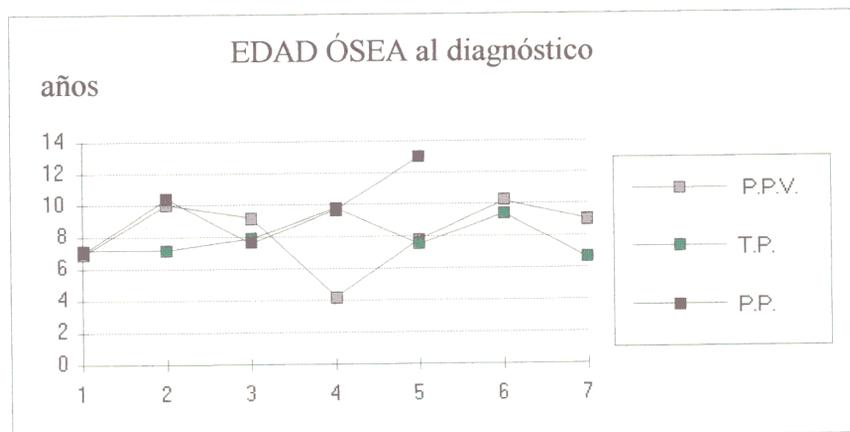
Gráfica 3. Edad ósea al diagnóstico en los tres grupos con adelanto puberal

Tabla 8. Comparación de las U.D.T. de la velocidad de crecimiento.

		Newman Keuls		U.D.T. Vel. crec.
		Q. exp.	Q. teor.	Significación
PUBERTAD P.V.	TELARQUIA P.	1,4094	3,01	N. S.
PUBERTAD P.V.	PUBARQUIA P.	4,1561	3,67	P < 0,05
TELARQUIA P.	PUBARQUIA P.	2,8401	3,01	N.S.

2. COMPARACIÓN DE LA ECOGRAFÍA PÉLVICA ENTRE LOS TRES GRUPOS.

En la tabla 9 se recogen los datos obtenidos en las ecografías pélvicas (volumen ovárico en ml y longitud uterina en cm) en las 12 pacientes con adelanto del desarrollo puberal.

Tabla 9. Ecografía pélvica en pacientes con adelanto puberal.

Nº	Diagnóstico	Ovario Derecho (ml)	Ovario Izquierdo (ml)	Longitud uterina (cm)
1	Pubarquia p.	0,37	0,76	3,4
2	"	0,4	0,6	2,8
3	"	0,8	0,5	2
4	"	0,93	1,33	2,8
5	"	0,57	0,45	2,4
6	"	1,57	0,62	2,9
7	Telarquia p.	2,66	1,84	3,3
8	"	2,42	0,93	2,9
9	"	1,3	7,6	3,1
10	"	3,2	1,3	3,4
11	"	3,2	2,6	3,9
12	"	2,5	2,4	3,8
13	"	0,9	0,8	3
14	Pubertad p.v.	1,3	1	3,2
15	"	2	2	4
16	"	2,1	2,5	5
17	"	2	2	4

Los valores medios de los volúmenes ecográficos ováricos y las longitudes ecográficas uterinas de las pacientes con pubarquia precoz, telarquia precoz y pubertad precoz verdadera se recogen en la tabla 10.

Tabla 10. Valores medios de la ecografía pélvica.

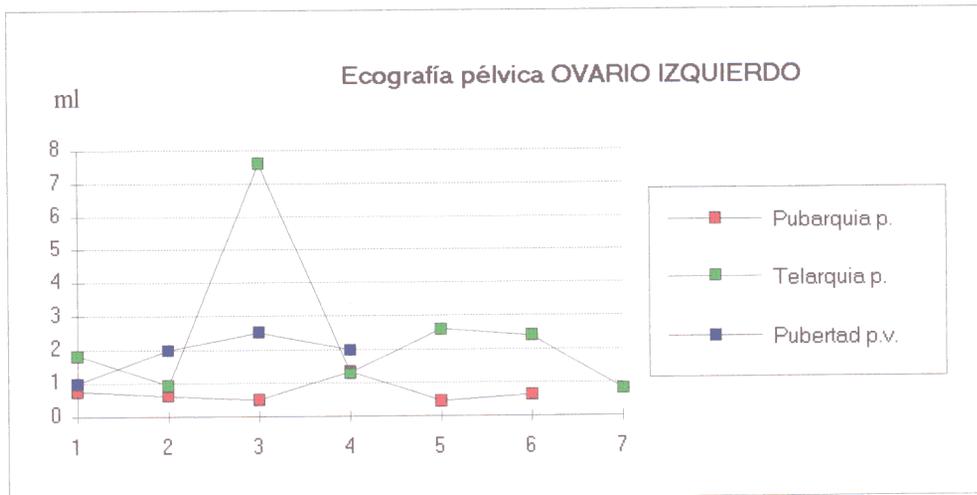
	PUBARQUIA P.	TELARQUIA P.	PUBERTAD P.V.
	n = 6	n = 7	n = 4
	X ± D.T. [m - M]	X ± D.T. [m - M]	X ± D.T. [m - M]
Ovario derecho (ml)	0,7 ± 0,7 [0,4 - 1,6]	2,1 ± 1,1 [0,6 - 3,2]	1,8 ± 0,4 [1,3 - 2,1]
Ovario izquierdo (ml)	0,7 ± 0,3 [0,4 - 1,3]	2,5 ± 2,3 [0,8 - 7,6]	1,8 ± 0,7 [1,0 - 2,5]
Longitud uterina (cm)	2,6 ± 0,5 [2,0 - 3,4]	3,3 ± 0,4 [2,8 - 3,9]	4,0 ± 0,7 [3,2 - 5,0]

2.1. VOLUMEN ECOGRÁFICO DEL OVARIO.

Mediante el análisis de la varianza y la aplicación de la prueba de Newman-Keuls sólo encontramos diferencias significativas ($P < 0,05$) al comparar el tamaño del **ovario izquierdo** de las telarquias precoces ($2,5 \pm 2,3$ ml) y las pubarquias precoces ($0,7 \pm 0,3$ ml). Tabla 11. Gráfica 4.

Tabla 11. Comparación del volumen ecográfico del ovario izquierdo.

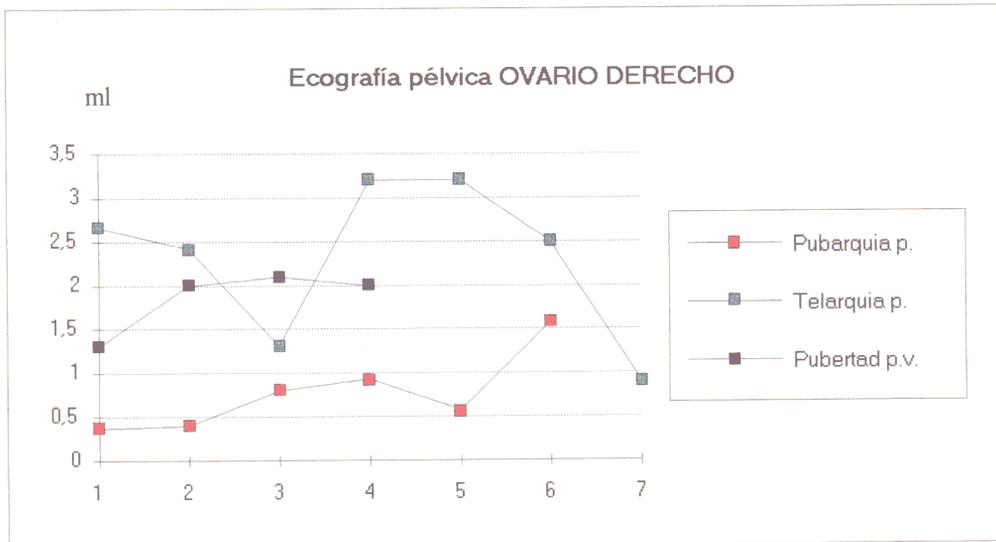
		Newman Keuls	Volumen ovario izquierdo	
		Q. exp.	Q. teor.	Significación
PUBERTAD P.V.	TELARQUIA P.	0,6338	3,06	N. S.
PUBERTAD P.V.	PUBARQUIA P.	2,5259	3,06	N. S.
TELARQUIA P.	PUBARQUIA P.	3,9966	3,74	$P < 0,05$

Gráfica 4. Ecografía pélvica en pacientes con adelanto puberal: ovario izquierdo.

El estudio comparativo de la ecografía pélvica del **ovario derecho** no mostró diferencias significativas. Tabla 12. Gráfica 5.

Tabla 12. Comparación del volumen ecográfico del ovario derecho.

		Newman Keuls		
		Q. exp.	Q. teor.	Significación
PUBERTAD P.V.	TELARQUIA P.	0,8732	3,06	N. S.
PUBERTAD P. V.	PUBARQUIA P.	1,3826	3,06	N. S.
TELARQUIA P.	PUBARQUIA P.	2,8404	3,74	N. S.

Gráfica 5. Ecografía pélvica en pacientes con adelanto puberal: ovario derecho.

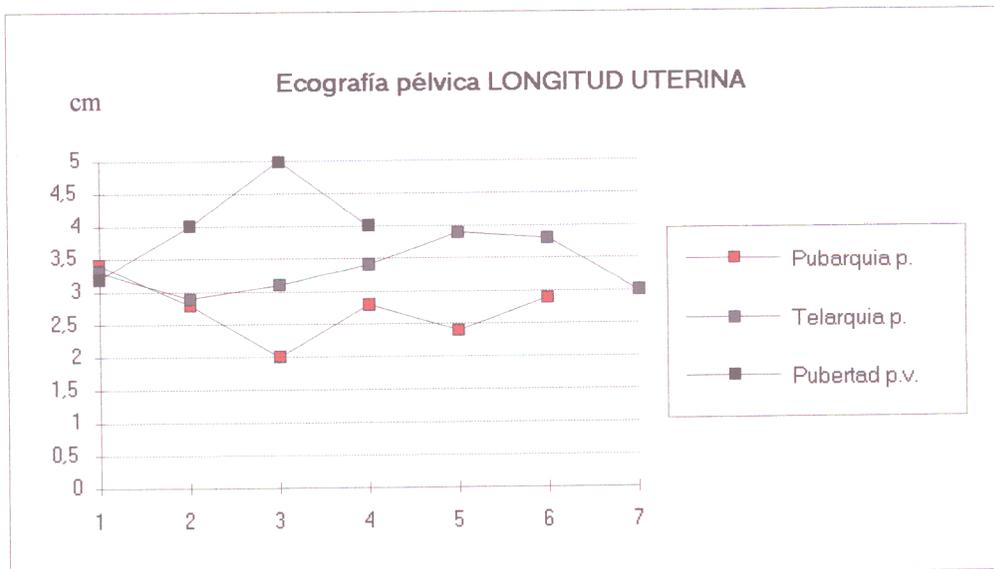
2.2. LONGITUD ECOGRÁFICA DEL ÚTERO.

Las **longitudes** medias ecográficas **uterinas** de las telarquias precoces ($3,3 \pm 0,4$ cm) y de las pubertades precoces verdaderas ($4,0 \pm 0,7$ cm) fueron mayores que las de las pubarquias precoces ($2,6 \pm 0,5$ cm). Tabla 10. Gráfica 6.

Cuando aplicamos el análisis de la varianza y la prueba se Neuman-Keuls entre las pubertades precoces verdaderas ($4,0 \pm 0,7$ cm) y las pubarquias precoces ($2,6 \pm 0,5$ cm) encontramos una diferencia significativa de $P < 0,01$ y al relacionar las telarquias precoces ($2,6 \pm 0,5$ cm) con las pubarquias precoces también había diferencia significativa ($P < 0,05$). No apreciamos diferencia significativa entre la longitud uterina ecográfica de las pubertades precoces verdaderas y de las telarquias precoces. Tabla 13.

Tabla 13. Comparación de los valores medios de la longitud ecográfica uterina.

		Newman Keuls	Longitud uterina	
		Q. exp.	Q. teor.	Significación
PUBERTAD P.V.	TELARQUIA P.	3,0181	3,03	N. S.
PUBERTAD P.V.	PUBARQUIA P.	5,7158	4,91	P < 0,01
TELARQUIA P.	PUBARQUIA P.	3,2316	3,03	P < 0,05

Gráfica 6. Ecografía pélvica en pacientes con adelanto puberal: longitud uterina.

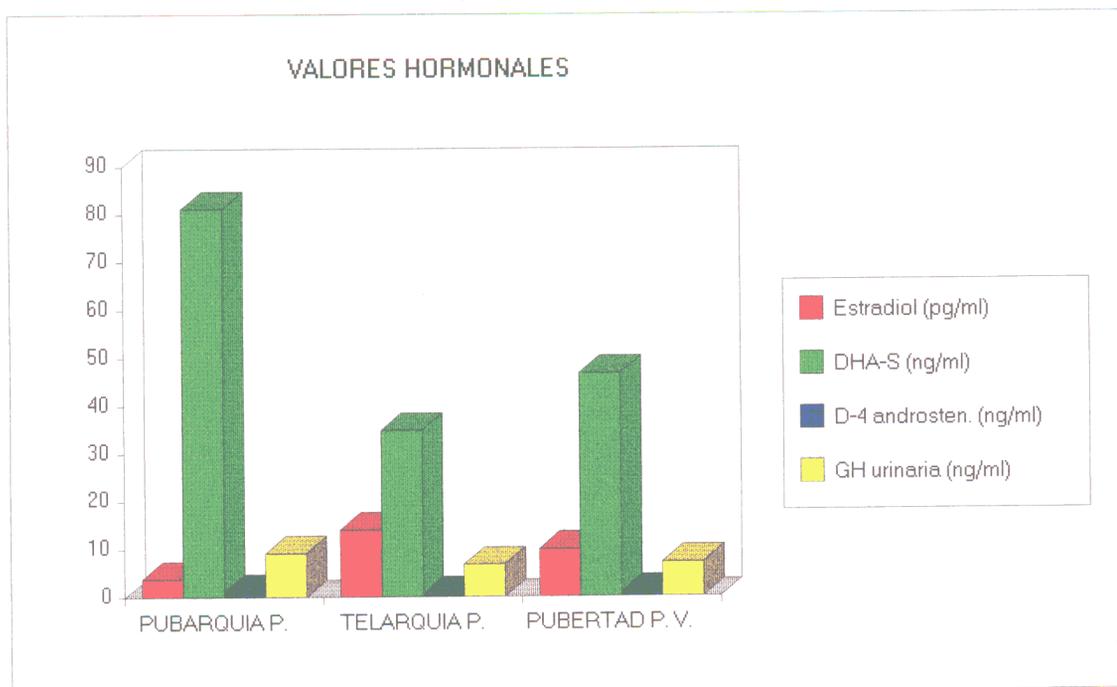
3. COMPARACION DE LOS VALORES HORMONALES BASALES DE ESTRADIOL, DHA-S, DELTA 4-ANDROSTENDIONA Y GH URINARIA ENTRE LOS TRES GRUPOS.

La Tabla 14 nos muestra los valores medios basales de las hormonas: estradiol, DHA-S, Delta 4 androstendiona. Gráfica 7.

Tabla 14. Valores medios hormonales en pacientes con adelanto puberal.

	PUBARQUIA P. <i>n</i> = 7	TELARQUIA P. <i>n</i> = 7	PUBERTAD P. V. <i>n</i> = 5
	X ± D.T. [m - M]	X ± D.T. [m - M]	X ± D.T. [m - M]
Estradiol (pg/ml)	3.9 ± 5.2 [0.1 - 14]	14.0 ± 13.7 [0.3 - 42]	9.9 ± 8.9 [0.1 - 21]
DHA-S (ng/ml)	81.2 ± 19.5 [47 - 102]	34.9 ± 29.6 [4.8 - 75]	46.7 ± 46.0 [3.6 - 119]
D-4 androsten. (ng/ml)	1.2 ± 0.5 [0.4 - 1.8]	0.6 ± 0.3 [0.3 - 1.2]	1.0 ± 0.4 [0.7 - 2.6]
GH urinaria (ng/ml)	9.2 ± 5.8 [0.1 - 15.9]	6.8 ± 7.1 [0.9 - 20.0]	7.2 ± 6.8 [2.4 - 17.4]

Gráfica 7. Valores basales de las hormonas: Estradiol, DHA-S, D-4 androstendiona y GH urinaria en pacientes con adelanto puberal.



Mediante el análisis de la varianza y la prueba de Newman-Keuls no encontramos diferencias significativas entre los grupos estudiados en relación con las hormonas **estradiol**, **D4 androstendiona** y **GH urinaria**. Tablas 15, 16 y 18.

Tabla 15. Comparación de los valores medios de estradiol.

		Newman Keuls		Estradiol
		Q. exp.	Q. teor.	Significación
PUBERTAD P.V.	TELARQUIA P.	0,9221	3,03	N. S.
PUBERTAD P.V.	PUBARQUIA P.	1,2503	3,03	N.S
TELARQUIA P.	PUBARQUIA P.	2,4895	3,71	N. S.

Tabla 16. Comparación de los valores medios de D-4 androstendiona.

		Newman Keuls	D-4 androstendiona	
		Q. exp.	Q. teor.	Significación
PUBERTAD P.V.	TELARQUIA P.	2,2841	3,03	N. S.
PUBERTAD P.V.	PUBARQUIA P.	0,9393	3,03	N. S.
TELARQUIA P.	PUBARQUIA P.	3,6631	3,7	N. S.

Las concentraciones de **DHA-S** fueron significativamente ($p < 0,05$) mayores en las pubarquias precoces ($81,18 \pm 19,47$ ng/ml) que en las telarquias precoces ($34,90 \pm 29,59$ ng/ml), sin embargo no encontramos diferencia significativa entre los valores de la DHA-S de las pubarquias precoces y las pubertades precoces verdaderas, tampoco la apreciamos al comparar los valores de la DHA-S de las telarquias precoces y de las pubertades precoces verdaderas ($46,72 \pm 46,05$ ng/ml). Tabla 17. Gráfica 8.

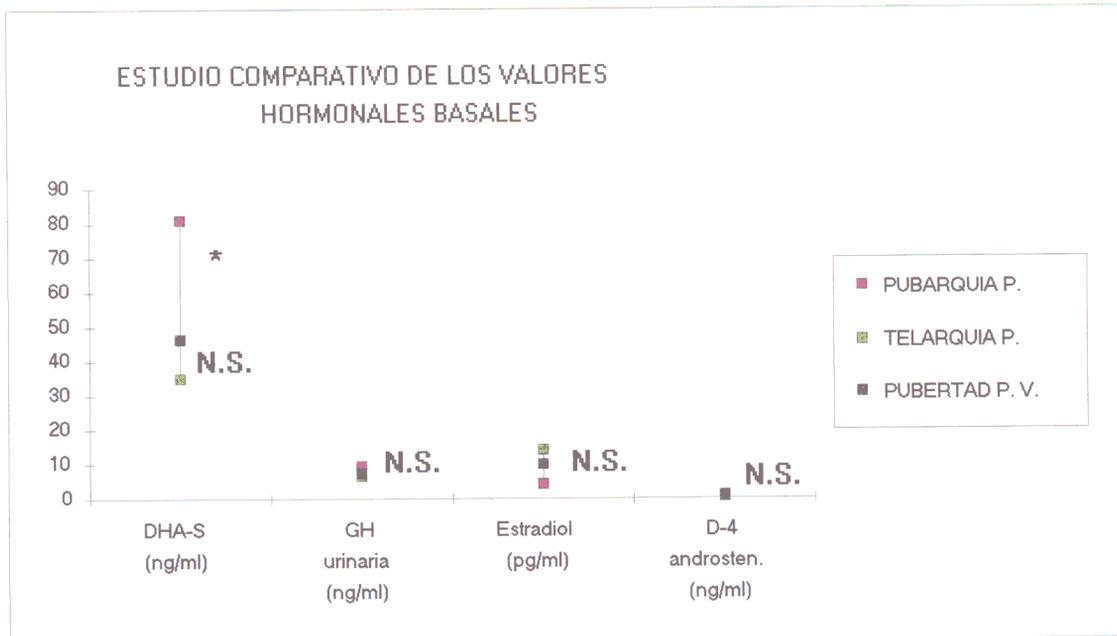
Tabla 17. Comparación de los valores medios de la DHA-S.

		Newman Keuls	Q. teor.	DHA-S
		Q. exp.		Significación
PUBERTAD P.V.	TELARQUIA P.	0,9023	3	N. S.
PUBERTAD P.V.	PUBARQUIA P.	2,631	3	N. S.
TELARQUIA P.	PUBARQUIA P.	3,8706	3,65	$P < 0,05$

Tabla 18. Comparación de los valores medios de la GH en orina.

		Newman Keuls	Q. teor.	DHA-S
		Q. exp.		Significación
PUBERTAD P.V.	TELARQUIA P.	0,0658	2,77	N. S.
PUBERTAD P.V.	PUBARQUIA P.	0,4336	2,77	N. S.
TELARQUIA P.	PUBARQUIA P.	0,56488	3,31	N.S.

Gráfica 8. Estudio comparativo de los valores medios hormonales basales en pacientes con adelanto puberal.



* $P < 0,05$

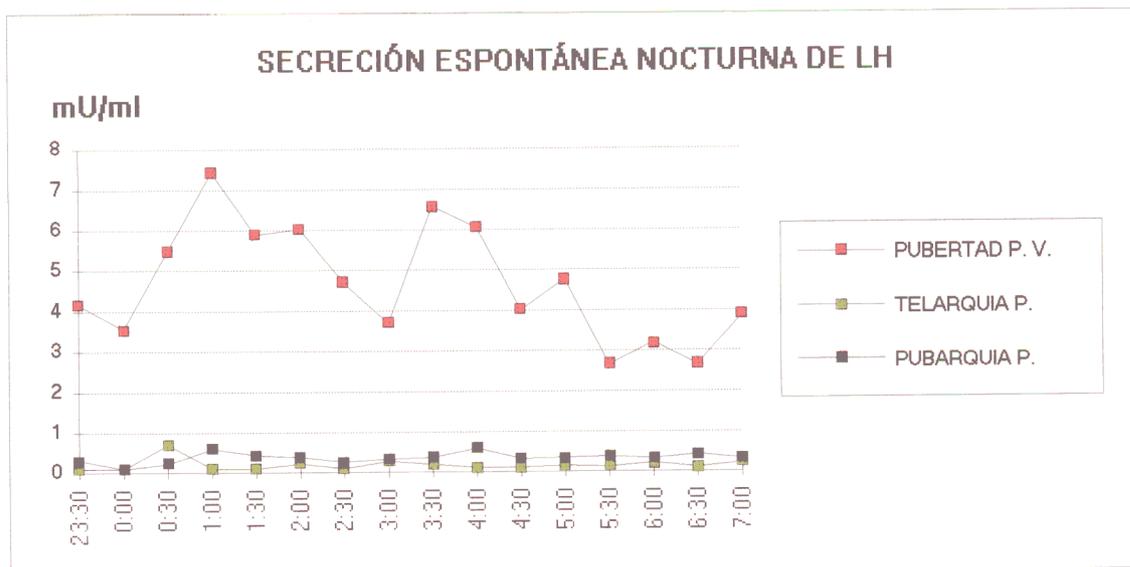
N.S.: No Significativo

4. COMPARACIÓN DE LA SECRECIÓN DE LA LH ENTRE LOS TRES GRUPOS:

4.1. SECRECIÓN ESPONTÁNEA NOCTURNA DE LA LH.

Las pubertades precoces verdaderas presentaron una mayor secreción espontánea nocturna de LH que las telarquias precoces y que las pubarquias precoces, ello ha podido ser observado al analizar los diferentes aspectos de dicha secreción (nivel basal, amplitud del pulso, frecuencia de los pulsos, secreción integrada, área bajo la curva). Gráfica 9.

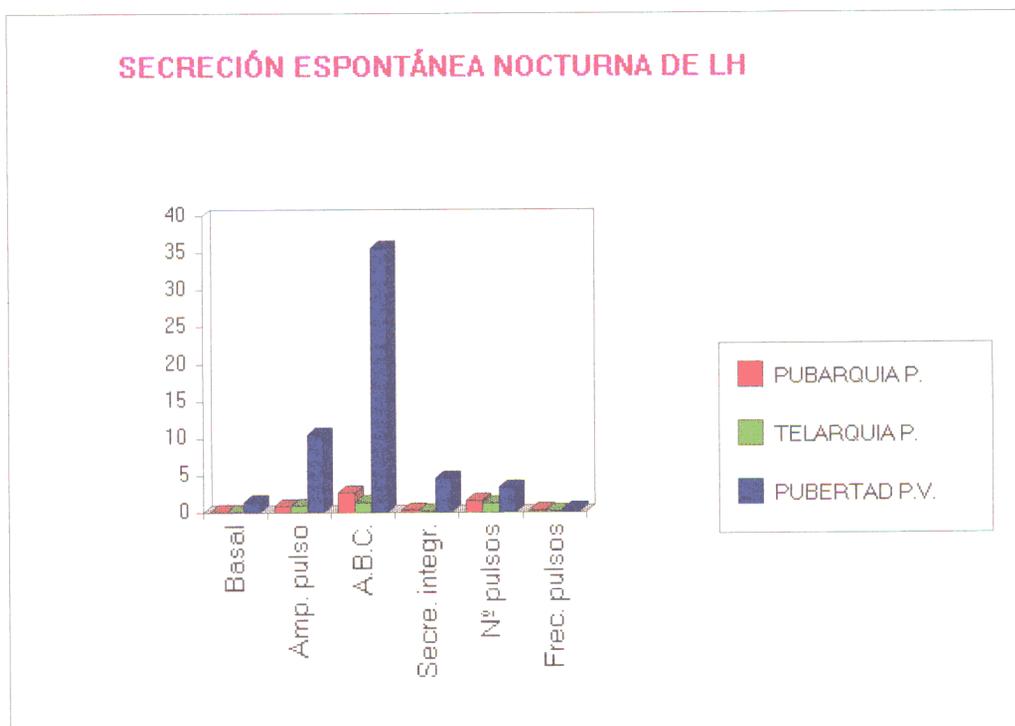
Gráfica 9. Secreción media espontánea nocturna de la LH en pacientes con adelanto puberal .



En la Tabla 19 se reflejan los valores medios obtenidos del análisis de la secreción espontánea nocturna de la LH en los tres grupos estudiados. Gráfica10.

Tabla 19. Valores medios de la secreción espontánea nocturna de la LH.

LH	PUBARQUIA P. n = 7	TELARQUIA P. n = 7	PUBERTAD P.V. n = 5
espon. noct.	$\bar{X} \pm D.T. [m - M]$	$\bar{X} \pm D.T. [m - M]$	$\bar{X} \pm D.T. [m - M]$
Basal	0,09 \pm 0,00 [0,08 - 0,13]	0,09 \pm 0,00 [0,08 - 0,1]	1,44 \pm 1,50 [0,1 - 4]
Amp. pulso	0,85 \pm 1,15 [0 - 3,36]	0,91 \pm 0,89 [0 - 2,7]	10,5 \pm 3,05 [8 - 15]
A.B.C.	2,73 \pm 3,62 [0,75 - 10,89]	1,39 \pm 0,73 [0,75 - 2,75]	35,64 \pm 22,11 [18,45 - 73]
Secre. integr.	0,36 \pm 0,45 [0,1 - 1,37]	0,18 \pm 0,08 [0,1 - 0,35]	4,66 \pm 3,0 [2,43 - 9,75]
Nº pulsos	1,57 \pm 1,27 [0 - 3]	1,28 \pm 0,95 [0 - 3]	3,4 \pm 0,57 [3 - 4]
Frec. pulsos	0,28 \pm 0,12 [0,13 - 0,4]	0,16 \pm 0,12 [0 - 0,4]	0,45 \pm 0,07 [0,4 - 0,53]

Gráfica 10. Valoración de la secreción espontánea nocturna de la LH en pacientes con adelanto puberal .

Al aplicar la prueba de Newman-Keuls se comprobó que la secreción espontánea nocturna de las pubertades precoces verdaderas en relación con las telarquias precoces y con las pubarquias precoces fue estadísticamente mayor. Tablas 20 y 21.

Los **niveles basales** de la secreción espontánea nocturna de la LH fueron significativamente ($P < 0,05$) más altos en las pubertades precoces verdaderas ($1,4 \pm 1,5$ mU/ml) que en las telarquias precoces ($0,1 \pm 0,01$ mU/ml) y que en las pubarquias precoces ($0,1 \pm 0,01$ mU/ml). Tabla 20 y 21.

Tabla 20. Comparación de la secreción espontánea nocturna de la LH entre las pubertades precoces verdaderas y las telarquias precoces.

	PUBERTAD P.V.	TELARQUIA P.	Newman Keuls		LH espon. noct.
	$\bar{X} \pm D.T.$	$\bar{X} \pm D.T.$	Q. exp	Q. teor.	Significación
Basal	$1,4 \pm 1,5$	$0,1 \pm 0,0$	4,30E+00	4,13	$P < 0,05$
Secre. integr.	$4,66 \pm 3,0$	$0,18 \pm 0,08$	7,0685	4,79	$P < 0,01$
A.B.C.	$35,64 \pm 22,11$	$1,39 \pm 0,73$	7,329	4,79	$P < 0,01$
				T Student	Significación
Nº pulsos	$3,4 \pm 0,54$	$1,28 \pm 0,95$		4,435	$P < 0,01$
Frec. pulsos	$0,45 \pm 0,07$	$0,16 \pm 0,12$		4,4833	$P < 0,01$
Amp. pulso	$10,5 \pm 3,05$	$0,91 \pm 0,89$		-6,814	$P < 0,01$

Al comparar la **amplitud máxima** de los pulsos de la secreción nocturna de la LH observamos que fue significativamente ($p < 0,01$) mayor en las pubertades precoces verdaderas ($10,5 \pm 3,0$ mU/ml) que en las telarquias precoces ($0,9 \pm 0,8$ mU/ml) y que en las pubarquias precoces ($0,85 \pm 1,1$ mU/ml). Tablas 20 y 21. Gráficas 11y 12.

Gráfica 11. Estudio comparativo de la secreción espontánea nocturna de la LH entre las pubertades precoces verdaderas y las telarquias precoces.

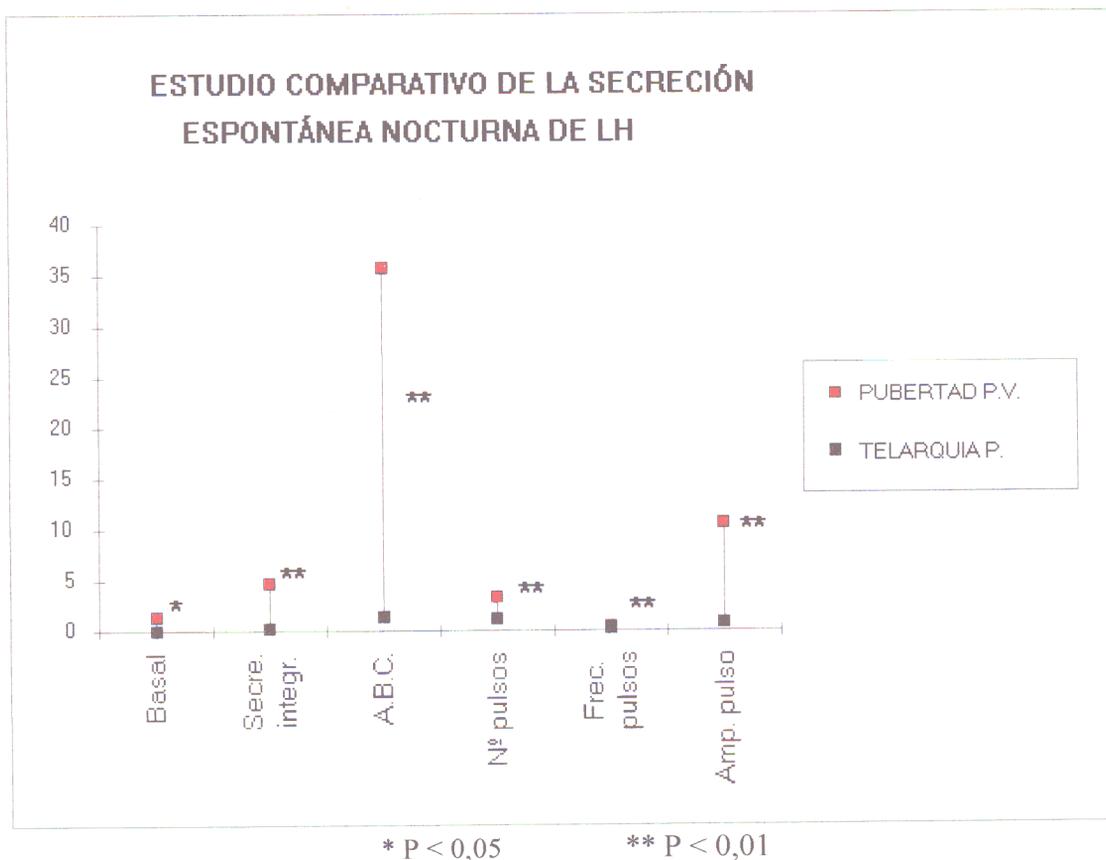


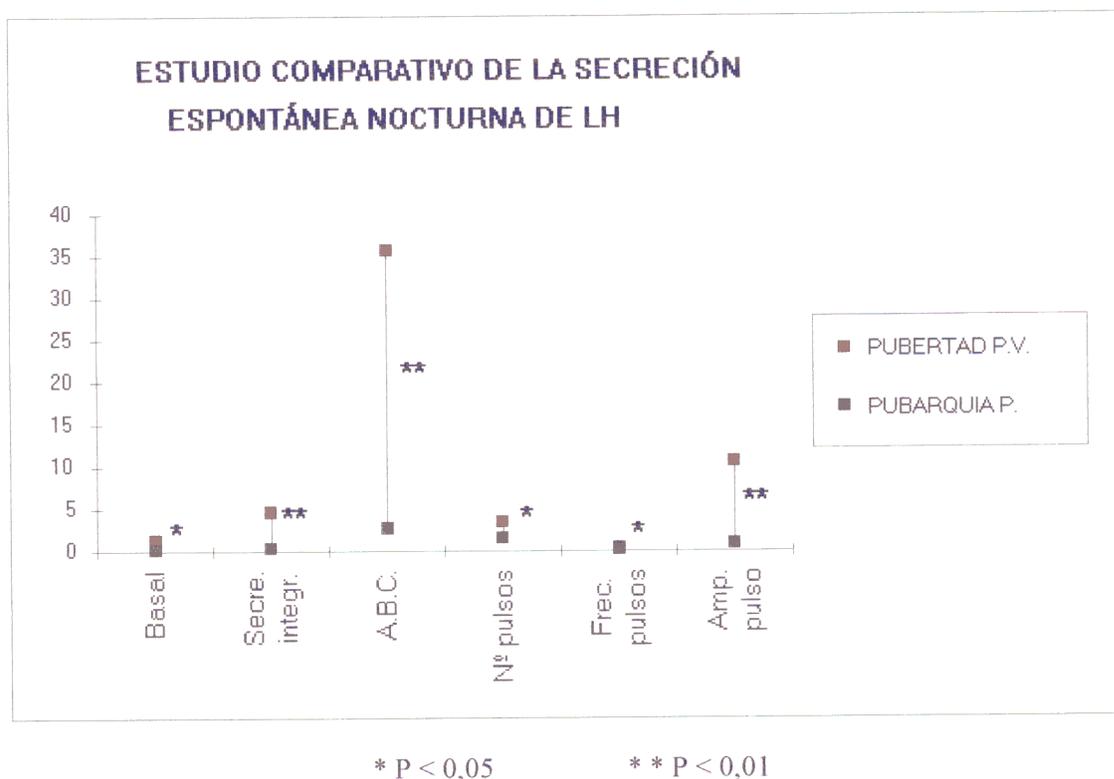
Tabla 21. Comparación de la secreción espontánea nocturna de la LH entre las pubertades precoces verdaderas y las pubarquias precoces.

	PUBERTAD P.V.	PUBARQUIA P.	Newman Keuls		LH espon. noct.
	X ± D.T.	X ± D.T.	Q. exp	Q. teor.	Significación
Basal	1,4 ± 1,5	0,1 ± 0,0	4,30E+00	3,65	P < 0,05
Secre. integr.	4,66 ± 3,0	0,36 ± 0,45	6,7914	4,13	P < 0,01
A.B.C.	35,64 ± 22,11	2,73 ± 3,62	7,0419	4,13	P < 0,01
				T Student	Significación
N° pulsos	3,4 ± 0,54	1,57 ± 1,27		-2,9892	P < 0,05
Frec. pulsos	0,45 ± 0,07	0,28 ± 0,12		-3,0177	P < 0,05
Amp. pulso	10,5 ± 3,05	0,85 ± 1,15		-6,734	P < 0,01

El **número de pulsos**, durante las 7 horas y media que duró el estudio nocturno, fue significativamente mayor ($P < 0,01$) en las pubertades precoces verdaderas ($3,40 \pm 0,54$ pulsos) que en las telarquias precoces ($1,28 \pm 0,95$ pulsos) e igualmente mayor ($P < 0,05$) en las pubertades precoces verdaderas que en las pubarquias precoces ($1,57 \pm 1,27$ pulsos). Tablas 20 y 21. Gráficas 11 y 12.

En las pubertades precoces verdaderas existe una mayor **frecuencia de pulsos** ($0,45 \pm 0,07$ pulsos/hora) en relación con las telarquias precoces ($0,16 \pm 0,12$ pulsos/hora) y con las pubarquias precoces ($0,28 \pm 0,12$ pulsos/hora), y la diferencia es estadísticamente significativa ($P < 0,01$) y ($P < 0,05$) respectivamente. Tablas 20 y 21. Gráficas 11 y 12.

Gráfica 12. Estudio comparativo de la secreción espontánea nocturna de la LH entre las pubertades precoces verdaderas y las pubarquias precoces.



La **secreción integrada** nocturna de la LH también fue significativamente ($p < 0,01$) más alta en las pubertades precoces verdaderas ($4,66 \pm 3,0$ mU/ml) que en las telarquias precoces ($0,18 \pm 0,08$ mU/ml) y que en las pubarquias precoces ($0,36 \pm 0,45$ mU/ml). Tablas 20 y 21. Gráficas 11 y 12.

El análisis del **área bajo la curva** fue significativamente ($p < 0,01$) mayor en las pubertades precoces verdaderas ($35,64 \pm 22,11$ mU/ml) que en las telarquias precoces ($1,39 \pm 0,73$ mU/ml) y que en las pubarquias precoces ($2,73 \pm 3,62$ mU/ml). Tabla 20 y 21. Gráficas 11 y 12.

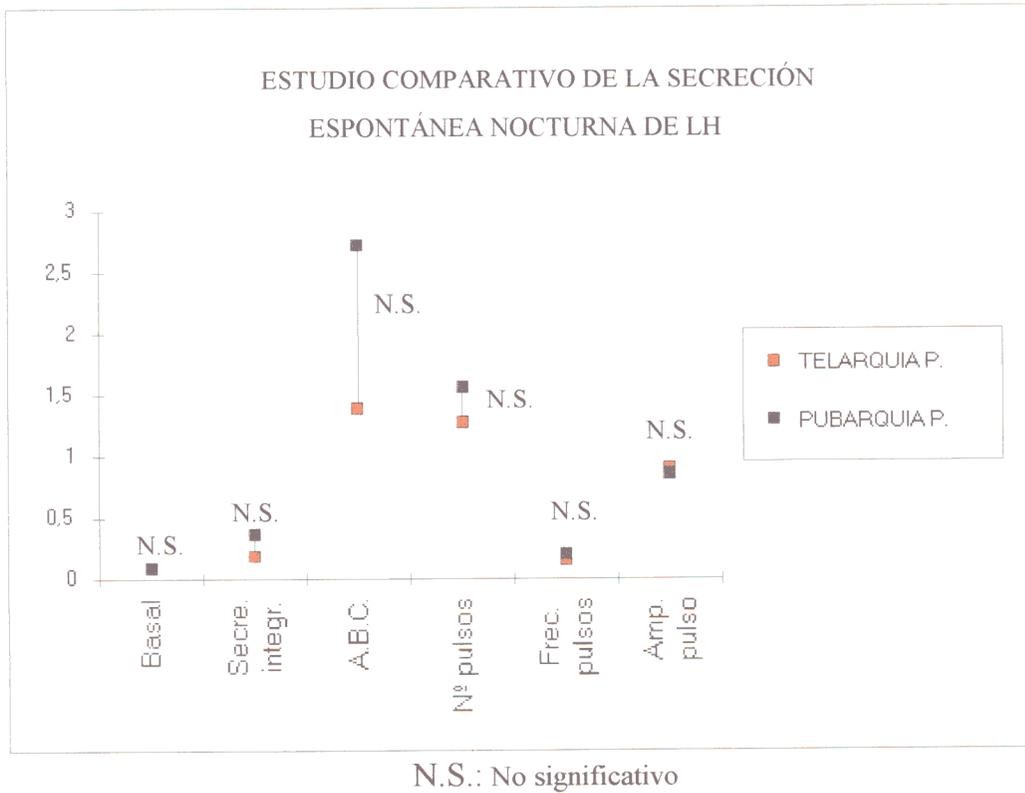
Tabla 22. Comparación de la secreción espontánea nocturna de la LH entre las telarquias precoces y las pubarquias precoces.

	TELARQUIA P.	PUBARQUIA P.	Newman Keuls		LH espon. noct.
	$\bar{X} \pm D.T.$	$\bar{X} \pm D.T.$	Q. exp	Q. teor.	Significación
Basal	$0,09 \pm 0,00$	$0,09 \pm 0,00$	5,01E-06	3	N. S.
Secre. integr.	$0,18 \pm 0,08$	$0,36 \pm 0,45$	0,30345	3	N. S.
A.B.C.	$1,39 \pm 0,73$	$2,73 \pm 3,62$	0,31451	3	N. S.
				T Student	Significación
Nº pulsos	$1,28 \pm 0,95$	$1,57 \pm 1,27$		0,47583	N. S.
Frec. pulsos	$0,16 \pm 0,12$	$0,28 \pm 0,12$		0,48284	N. S.
Amp. pulso	$0,91 \pm 0,89$	$0,85 \pm 1,15$		0,11402	N. S.

Al relacionar los niveles basales, la amplitud máxima del pulso, el número de pulsos, la frecuencia de los pulsos, la secreción integrada y el área bajo la curva de la secreción espontánea nocturna de la LH entre las telarquias precoces y las pubarquias precoces no se encontraron diferencias significativas, no obstante si hemos apreciado que tanto la secreción integrada, el área bajo la curva, el número de pulsos y la frecuencia de éstos fue mayor en las pubarquias

precoces mientras que, la amplitud de los pulsos fue mayor en las telarquias precoces. Tabla 22. Gráfica 13

Gráfica 13. Estudio comparativo de la secreción espontánea nocturna de la LH entre las terarquias precoces y las pubarquias precoces.



4.2. SECRECIÓN DE LA LH TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH.

Los resultados obtenidos de la secreción media de la LH tras el estímulo con LHRH se recogen en la Tabla 23 y Gráfica 14.

Gráfica 14. Secreción media de la LH tras el estímulo con LHRH en pacientes con adelanto puberal.

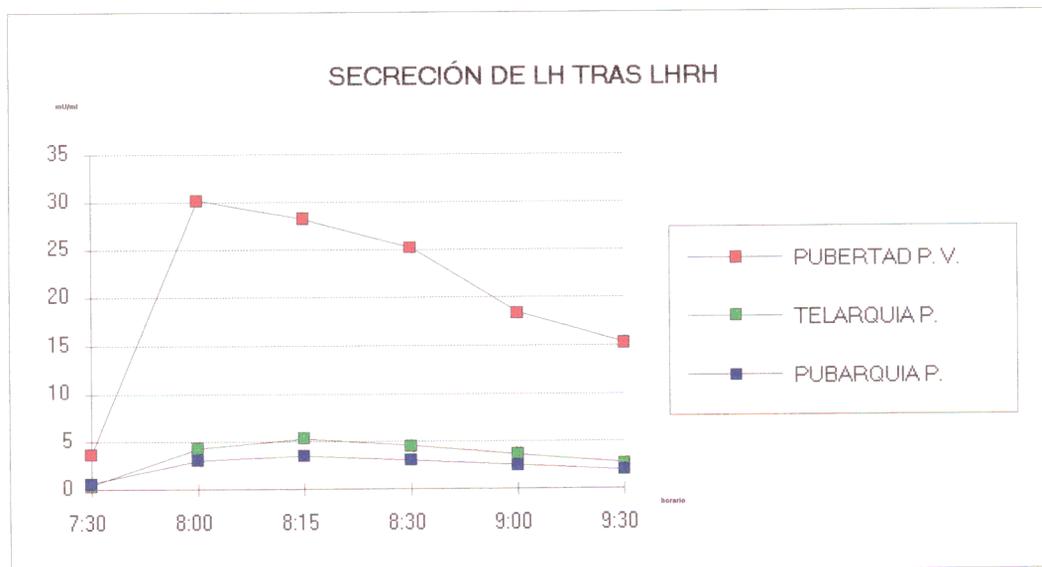
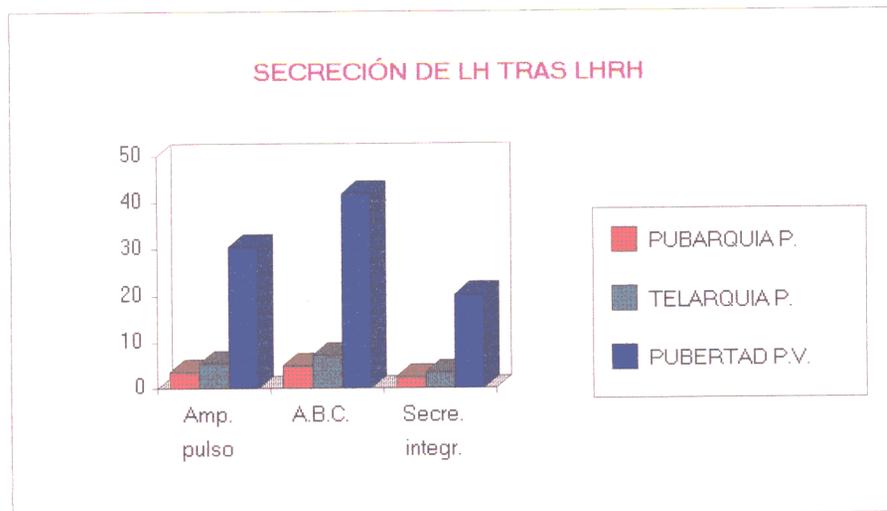


Tabla 23. Valores medios de la secreción de la LH tras el estímulo con LHRH en pacientes con adelanto puberal.

LH	PUBARQUIA P. n = 7	TELARQUIA P. n = 7	PUBERTAD P.V. n = 5
tras LHRH	$\bar{X} \pm D.T. [m - M]$	$\bar{X} \pm D.T. [m - M]$	$\bar{X} \pm D.T. [m - M]$
Amp. pulso	3,61 \pm 1,38 [2,08 - 6,1]	5,54 \pm 2,73 [2,47 - 9,4]	30,55 \pm 23,53 [5 - 60,59]
A.B.C.	5,00 \pm 2,26 [3,08 - 9,49]	7,32 \pm 3,76 [3,5 - 13,66]	41,86 \pm 30,80 [7,25 - 79,04]
Secre. integr.	2,41 \pm 1,08 [1,46 - 4,6]	3,49 \pm 1,85 [1,55 - 6,52]	20,20 \pm 14,85 [3,67 - 38,12]

Gráfica 15. Valoración de la secreción de la LH tras el estímulo con LHRH en los tres grupos de adelanto puberal.



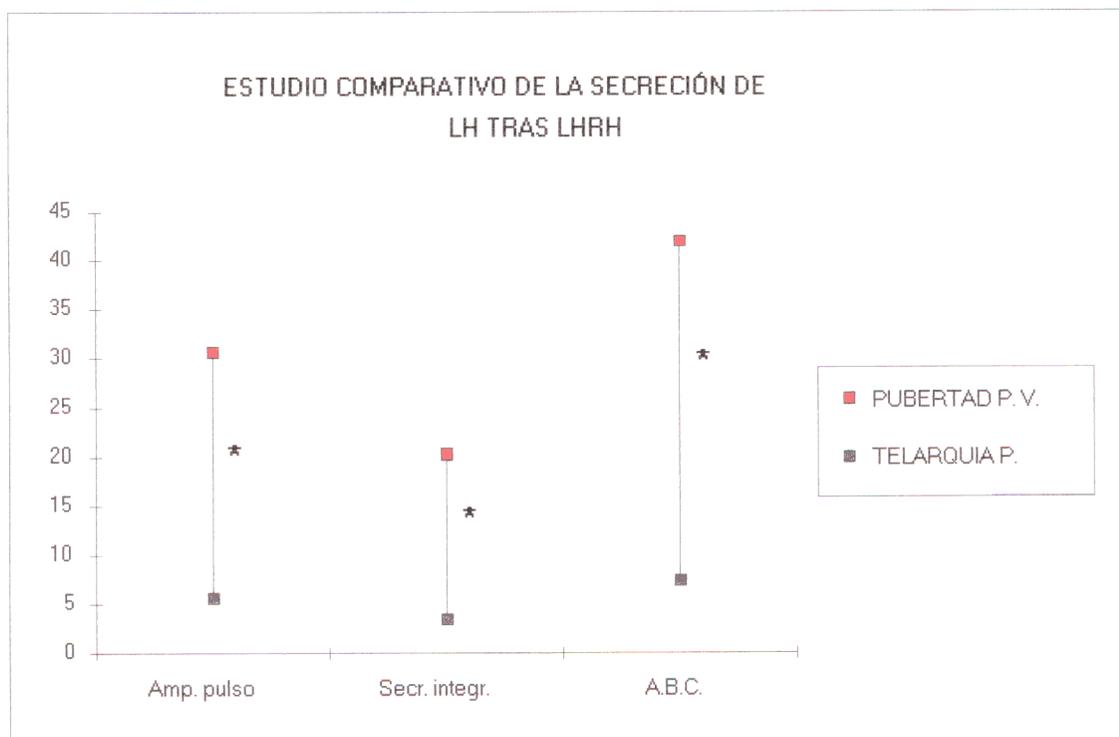
Tras el estímulo con LHRH la respuesta de la LH fue mayor en las pubertades precoces verdaderas, esto se pudo constatar al apreciar la **amplitud del pulso** que fue significativamente ($p < 0,01$) más alto en las pubertades precoces verdaderas ($30,55 \pm 23,55$ mU/ml) que en las telarquias precoces ($5,54 \pm 2,73$ mU/ml) y que en las pubarquias precoces ($3,61 \pm 1,38$ mU/ml). Tablas 24 y 25. Gráficas 16 y 17.

De igual manera la **secreción integrada** tras LHRH fue significativamente ($p < 0,01$) mayor en las pubertades precoces verdaderas ($20,20 \pm 14,85$ mU/ml) que en las telarquias precoces ($3,49 \pm 1,85$ mU/ml) y que en las pubarquias precoces ($2,41 \pm 1,08$ mU/ml). Tablas 24 y 25. Gráficas 16 y 17.

Tabla 24. Comparación de la secreción de la LH tras LHRH entre las pubertades precoces verdaderas y las telarquias precoces.

	PUBERTAD P. V.	TELARQUIA P.	Newman Keuls		LH tras LHRH
	$\bar{X} \pm D. T.$	$\bar{X} \pm D. T.$	Q. exp.	Q. teor.	Significación
Amp. pulso	$30,55 \pm 23,53$	$5,54 \pm 2,73$	5,0688	4,13	$P < 0,01$
Secr. integr.	$20,20 \pm 14,85$	$3,49 \pm 1,85$	5,3532	4,13	$P < 0,01$
A.B.C.	$41,86 \pm 30,80$	$7,32 \pm 3,76$	5,3346	4,13	$P < 0,01$

Gráfica 16. Estudio comparativo de la secreción de la LH tras el estímulo con LHRH entre las pubertades precoces verdaderas y las telarquias precoces.



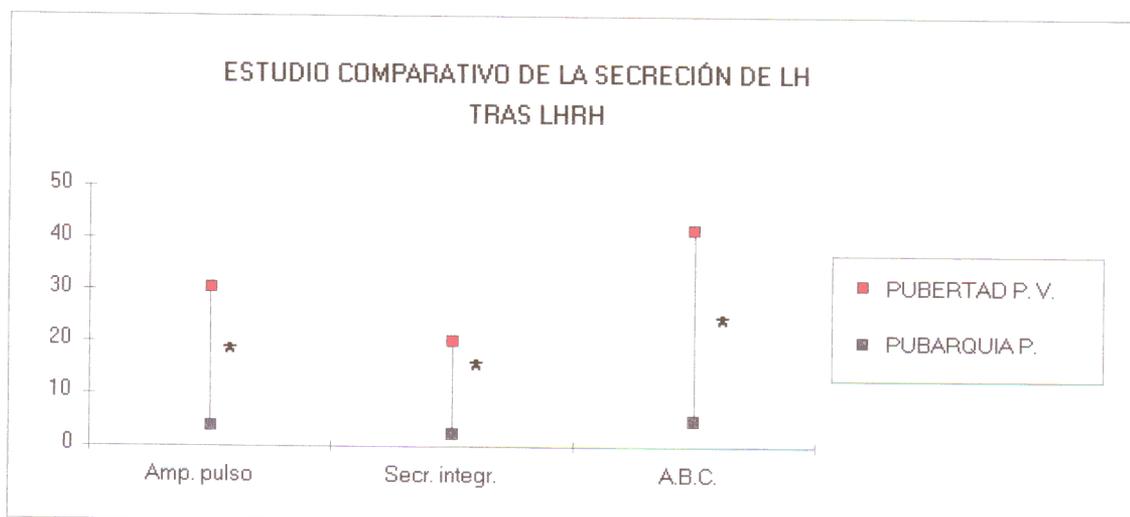
* $P < 0,01$

El **área bajo la curva** de la LH tras el estímulo con LHRH también mostró valores significativamente ($p < 0,01$) mayores en las pubertades precoces verdaderas ($41,86 \pm 30,80$ mU/ml) que en las telarquias precoces ($7,32 \pm 3,76$ mU/ml) y que en las pubarquias precoces ($5,00 \pm 2,26$ mU/ml). Tablas 24 y 25. Gráficas 16 y 17.

Tabla 25. Comparación de la secreción de la LH tras LHRH entre las pubertades precoces verdaderas y las pubarquias precoces.

	PUBERTAD P. V.	PUBARQUIA P.	Newman Keuls		LH tras LHRH
	$X \pm D. T.$	$X \pm D. T.$	Q. exp.	Q. teor.	Significación
Amp. pulso	$30,55 \pm 23,53$	$3,61 \pm 1,38$	5,4612	4,79	$P < 0,01$
Secr. integr.	$20,20 \pm 14,85$	$2,41 \pm 1,08$	5,6972	4,79	$P < 0,01$
A.B.C.	$41,86 \pm 30,80$	$5,00 \pm 2,26$	5,6924	4,79	$P < 0,01$

Gráfica 17. Estudio comparativo de la secreción de la LH tras el estímulo con LHRH entre las pubertades precoces verdaderas y las pubarquias precoces.



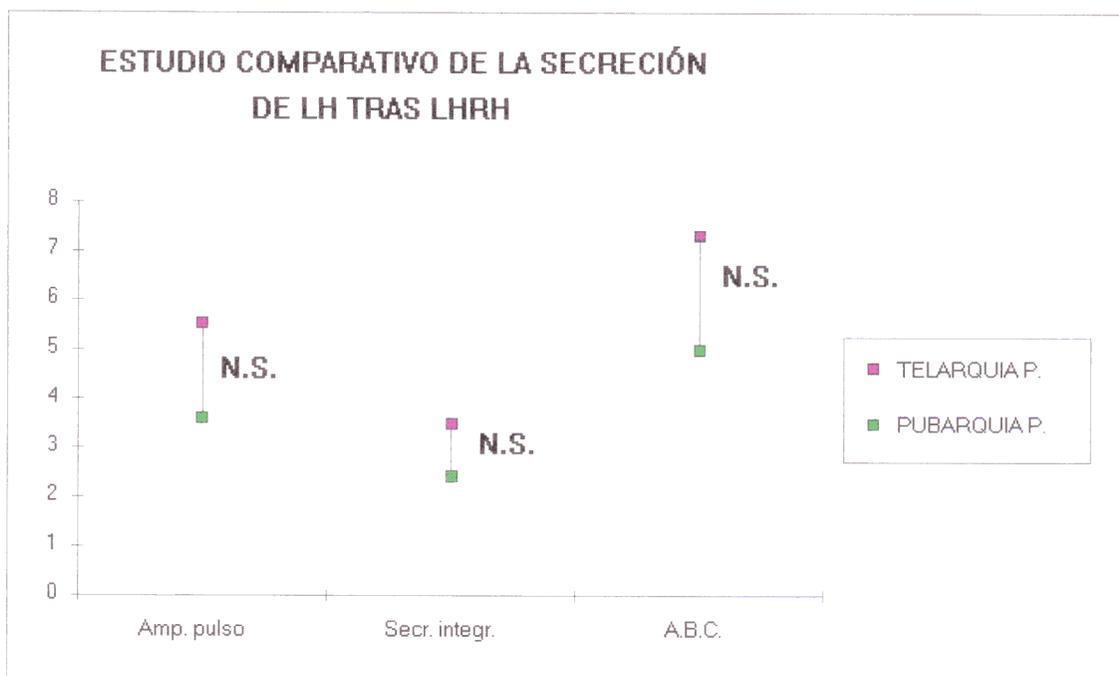
* $P < 0,01$

Por el contrario la respuesta de la LH tras el estímulo con LHRH no mostró cambios significativos entre las telarquias precoces y las pubarquias precoces, si bien la secreción de la LH fue ligeramente mayor en las telarquias precoces. Tabla 26. Gráfica 18.

Tabla 26. Comparación de la secreción de la LH tras LHRH entre las telarquias precoces y las pubarquias precoces.

	TELARQUIA P.	PUBARQUIA P.	Newman Keuls		LH tras LHRH
	X ± D. T.	X ± D.T.	Q. exp.	Q. teor.	Significación
Amp. pulso	5,54 ± 2,73	3,61 ± 1,38	0,42988	3	N. S.
Secr. integr.	3,49 ± 1,85	2,41 ± 1,08	0,37682	3	N. S.
A.B.C.	7,32 ± 3,76	5,00 ± 2,26	0,39203	3	N. S.

Gráfica 18. Estudio comparativo de la secreción de la LH tras el estímulo con LHRH entre las telarquias precoces y las pubarquias precoces.

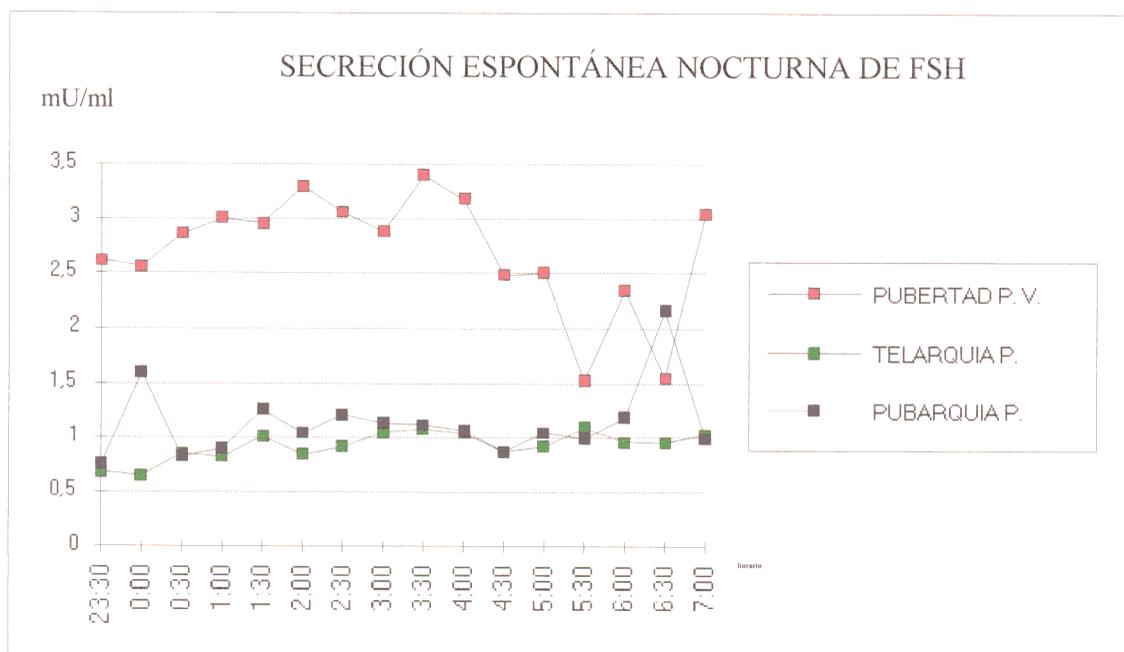


5. COMPARACIÓN DE LA SECRECIÓN DE LA FSH ENTRE LOS TRES GRUPOS.

5.1. SECRECIÓN ESPONTÁNEA NOCTURNA DE LA FSH.

La secreción espontánea nocturna de la FSH también fue mayor en las pubertades precoces verdaderas que en las telarquias precoces y que en las pubarquias precoces. Gráfica 19.

Gráfica 19. Secreción media espontánea nocturna de la FSH en pacientes con adelanto puberal.

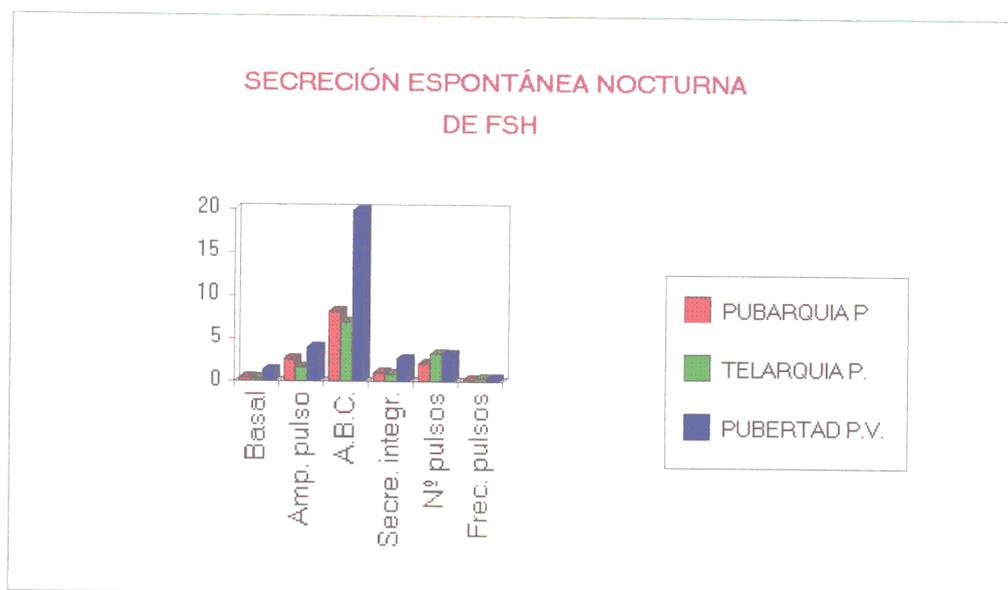


En la Tabla 27 se recogen los valores medios, los máximos y los mínimos de la secreción espontánea nocturna de la FSH en los tres grupos analizados.

Tabla 27. Valores medios de la secreción espontánea nocturna de la FSH en pacientes con adelanto puberal.

FSH	PUBARQUIA P n = 7	TELARQUIA P. n = 7	PUBERTAD P.V. n = 5
esp. noct.	$\bar{X} \pm D.T.$ [m - M]	$\bar{X} \pm D.T.$ [m - M]	$\bar{X} \pm D.T.$ [m - M]
Basal	0,51 \pm 0,38 [0,05 - 1,16]	0,37 \pm 0,22 [0,05 - 0,6]	1,32 \pm 1,09 [0,5 - 3,2]
Amp. pulso	2,65 \pm 2,85 [0,6 - 8,95]	1,67 \pm 0,76 [0,5 - 3]	3,98 \pm 1,00 [2,6 - 5,2]
A.B.C.	8,26 \pm 5,99 [0,95 - 18,92]	7,02 \pm 3,37 [2,30 - 13,23]	19,88 \pm 8,53 [10,82 - 29,35]
Secre. integr.	1,08 \pm 0,79 [0,1 - 2,5]	0,92 \pm 0,45 [0,26 - 1,74]	2,68 \pm 1,09 [1,61 - 3,91]
Nº pulsos	2,14 \pm 0,89 [1 - 3]	3,28 \pm 0,75 [2 - 4]	3,2 \pm 0,83 [2 - 4]
Frec. pulsos	0,28 \pm 0,12 [0,13 - 0,4]	0,43 \pm 0,10 [0,26 - 0,53]	0,42 \pm 0,11 [0,26 - 0,53]

Gráfica 20. Valoración de la secreción espontánea nocturna de la FSH en los tres grupos con adelanto puberal.



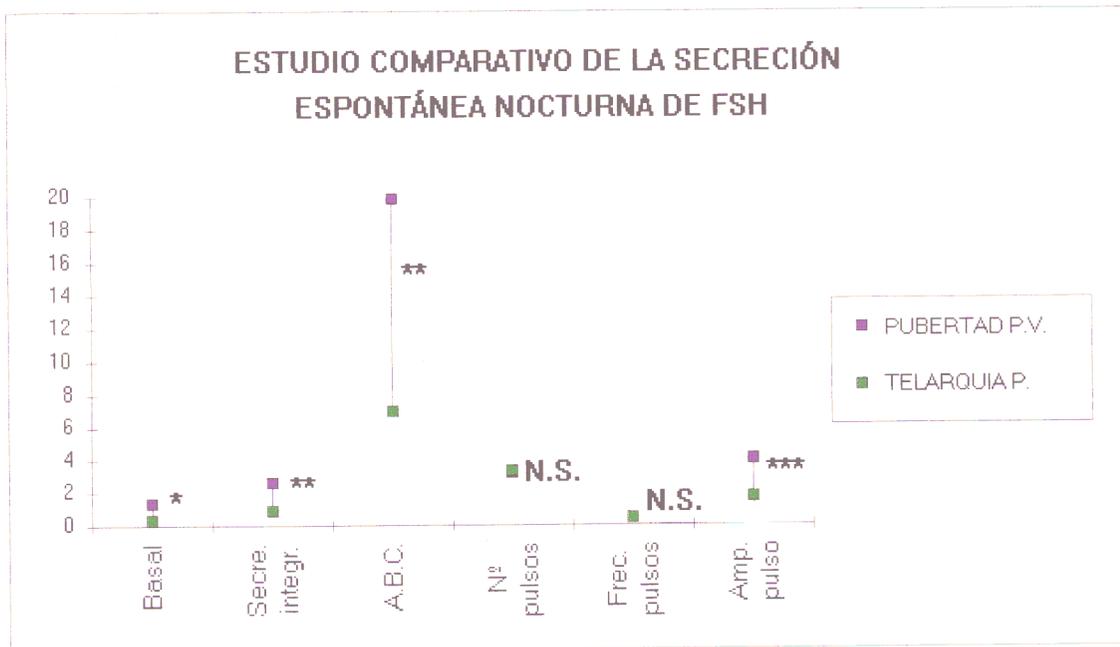
Al aplicar el análisis de la varianza y de la prueba de Newman-Keuls a los datos obtenidos observamos igual que ocurría con la LH las pubertades precoces verdaderas tenían una mayor secreción de FSH que las telarquias precoces y que las pubarquias precoces.

El **nivel basal** de la FSH en las pubertades precoces verdaderas ($1,32 \pm 1,09$ mU/ml) fue significativamente ($p < 0,05$) más alto que en las telarquias precoces ($0,37 \pm 0,22$ mU/ml) y que en las pubarquias precoces ($0,51 \pm 0,38$ mU/ml). Tablas 28 y 29. Gráficas 21 y 22.

Tabla 28. Comparación de la secreción espontánea nocturna de la FSH entre las pubertades precoces verdaderas y las telarquias precoces.

	PUBERTAD P.V.	TELARQUIA P.	Newman Keuls		FSH espon. noct.
	X ± D.T.	X ± D.T.	Q. exp.	Q. teor.	Significiación
Basal	1.32 ± 1.09	0.37 ± 0.22	3,743	3.65	P < 0,05
Secre. integr.	2.68 ± 1.09	0.92 ± 0.45	5,424	4,79	P < 0,01
A.B.C.	19.88 ± 8,53	7.02 ± 3,37	5,1784	4,79	P < 0,01
				T Student	Significiación
Nº pulsos	3.20 ± 0.83	3.28 ± 0.75		0,18548	N. S.
Frec. pulsos	0.42 ± 0.11	0.43 ± 0.10		0,18913	N. S.
Amp. pulso	3.98 ± 1.00	1.67 ± 0.76		4,5871	P < 0,001

Gráfica 21. Estudio comparativo de la secreción espontánea nocturna de la FSH entre las pubertades precoces verdaderas y las telarquias precoces.



* $P < 0,05$ ** $P < 0,01$ *** $P < 0,001$ N.S.: No Significativo

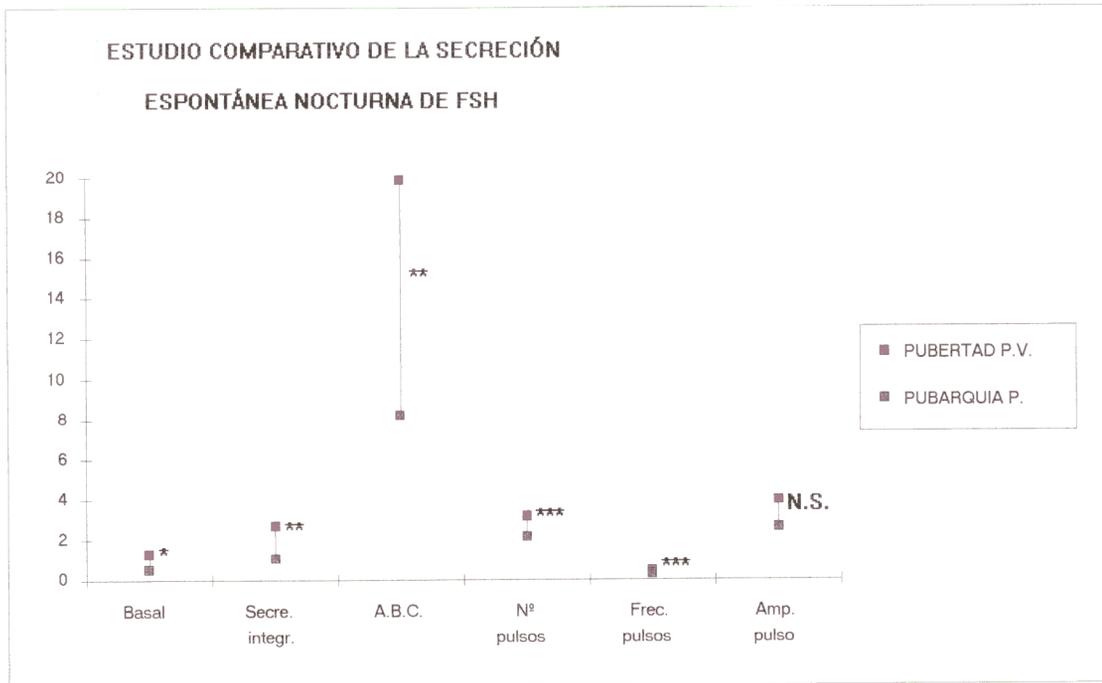
La **amplitud del pulso** en las pubertades precoces verdaderas ($3,98 \pm 1,0$ mU/ml) fue significativamente ($P < 0,001$) más elevada que la de las telarquias precoces ($1,67 \pm 0,76$ mU/ml). No existía diferencia significativa en relación con las pubarquias precoces ($2,65 \pm 2,85$ mU/ml) y entre estas últimas tampoco existía relación significativa cuando se las relacionó con las telarquias precoces. Tablas 28 y 29. Gráficas 21 y 22.

Tabla 29. Comparación de la secreción espontánea nocturna de la FSH entre las pubertades precoces verdaderas y las pubarquias precoces.

	PUBERTAD P.V.	PUBARQUIA P.	Newman Keuls		FSH espon. noct.
	$\bar{X} \pm D.T.$	$\bar{X} \pm D.T.$	Q. exp.	Q. teor.	Significación
Basal	$1,32 \pm 1,09$	$0,51 \pm 0,38$	3,1576	3	$P < 0,05$
Secre. integr.	$2,68 \pm 1,09$	$1,08 \pm 0,79$	4,9304	4,13	$P < 0,01$
A.B.C.	$19,88 \pm 8,53$	$8,26 \pm 5,99$	4,6773	3	$P < 0,01$
				T Student	Significación
Nº pulsos	$3,20 \pm 0,83$	$2,14 \pm 0,89$		-2,0632	$P < 0,1$
Frec. pulsos	$0,42 \pm 0,11$	$0,28 \pm 0,12$		-2,0411	$P < 0,1$
Amp. pulso	$3,98 \pm 1,00$	$2,64 \pm 2,85$		1,1275	N. S.

El **número de pulsos** de la FSH entre las pubertades precoces verdaderas y las telarquias no presentaba diferencia significativa. No obstante, al comparar el número de pulsos de la FSH entre las pubarquias precoces ($2,14 \pm 0,89$ pulsos/7h30m) y las pubertades precoces verdaderas ($3,20 \pm 0,83$ pulsos/7h30m) se pudo observar que existía una diferencia casi significativa ($P < 0,1$), existía una diferencia significativa ($P < 0,05$) entre las telarquias precoces ($3,28 \pm 0,75$ pulsos/7h30m) y las pubarquias precoces. Tablas 28, 29 y 30. Gráficas 21 y 22.

Gráfica 22. Estudio comparativo de la secreción espontánea nocturna de la FSH entre las pubertades precoces verdaderas y las pubarquias precoces.



* $P < 0,05$ ** $P < 0,01$ *** $P < 0,001$ N.S.: No Significativo

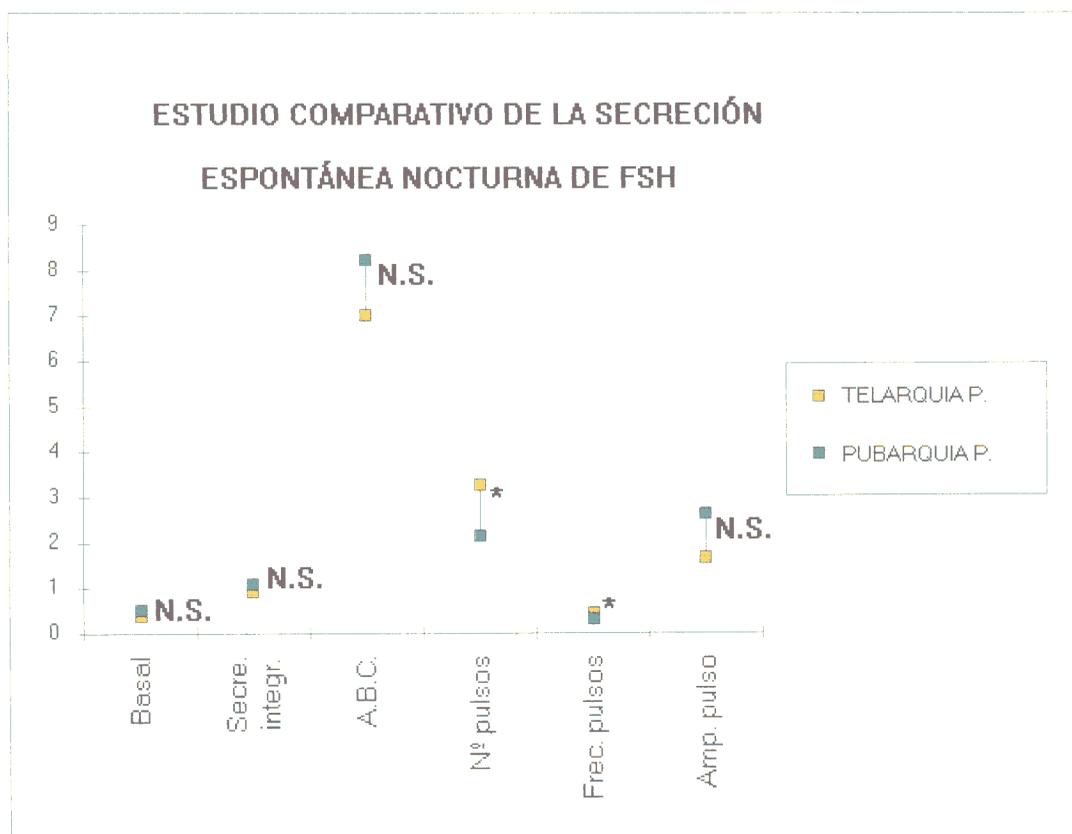
Tabla 30. Comparación de la secreción espontánea nocturna de la FSH entre las telarquias precoces y las pubarquias precoces.

	TELARQUIA P.	PUBARQUIA P.	Newman Keuls		FSH espon. noct.
	$\bar{X} \pm D.T.$	$\bar{X} \pm D.T.$	Q. exp.	Q. teor.	Significiación
Basal	$0,37 \pm 0,22$	$0,51 \pm 0,38$	0,64125	3	N. S.
Secre. integr.	$0,92 \pm 0,45$	$1,08 \pm 0,79$	0,54068	3	N. S.
A.B.C.	$7,02 \pm 3,37$	$8,26 \pm 5,99$	0,54892	3	N. S.
				T Student	Significiación
N° pulsos	$3,28 \pm 0,75$	$2,14 \pm 0,89$		2,5731	$P < 0,05$
Frec. pulsos	$0,43 \pm 0,10$	$0,28 \pm 0,12$		-2,5551	$P < 0,05$
Amp. pulso	$1,67 \pm 0,76$	$2,64 \pm 2,85$		0,87141	N. S.

La **frecuencia de pulsos** por hora, en las pubarquias precoces ($0,28 \pm 0,12$ pulsos/hora) fue casi significativamente menor ($P < 0,1$) en relación con las pubertades precoces verdaderas ($0,42 \pm 0,11$ pulsos/hora) significativamente menor ($P < 0,05$) que las telarquias precoces ($0,43 \pm 0,10$ pulsos/hora). Tablas 28 y 29. Gráficas 21 y 22.

No encontramos diferencias significativas entre la frecuencia de pulsos de la pubertad precoz verdadera y de las telarquias. Tabla 28.

Gráfica 23. Estudio comparativo de la secreción espontánea nocturna de la FSH entre las telarquias precoces y las pubarquias precoces.



* $P < 0,05$

N.S.: No Significativo

La **secreción integrada** y el **área bajo la curva** fue significativamente ($p < 0,01$) mayor en las pubertades precoces verdaderas que en los otros dos grupos. Aunque las telarquias tienen una secreción integrada de la FSH discretamente mayor que las pubarquias precoces no encontramos diferencias significativas entre estos dos grupos. Tabla 30. Gráfica 23.

5.2. SECRECIÓN DE LA FSH TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH.

La respuesta de la FSH al estímulo con LHRH fue muy similar en los tres grupos estudiados (pubertad precoz verdadera, telarquia precoz y pubarquia precoz). Tabla 31. Gráfica 24 y 25.

Gráfica 24. Secreción media de la FSH tras LHRH en pacientes con adelanto puberal.

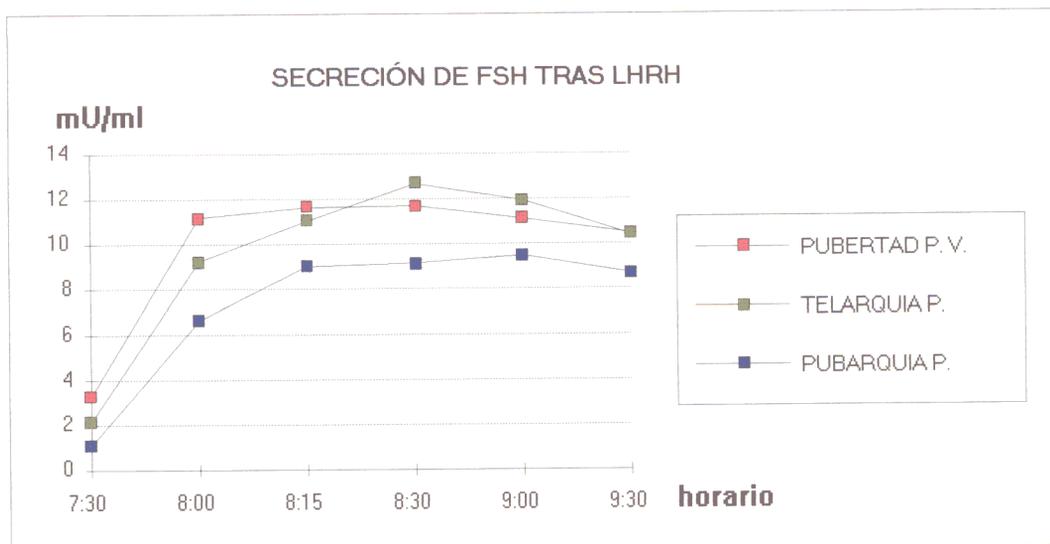
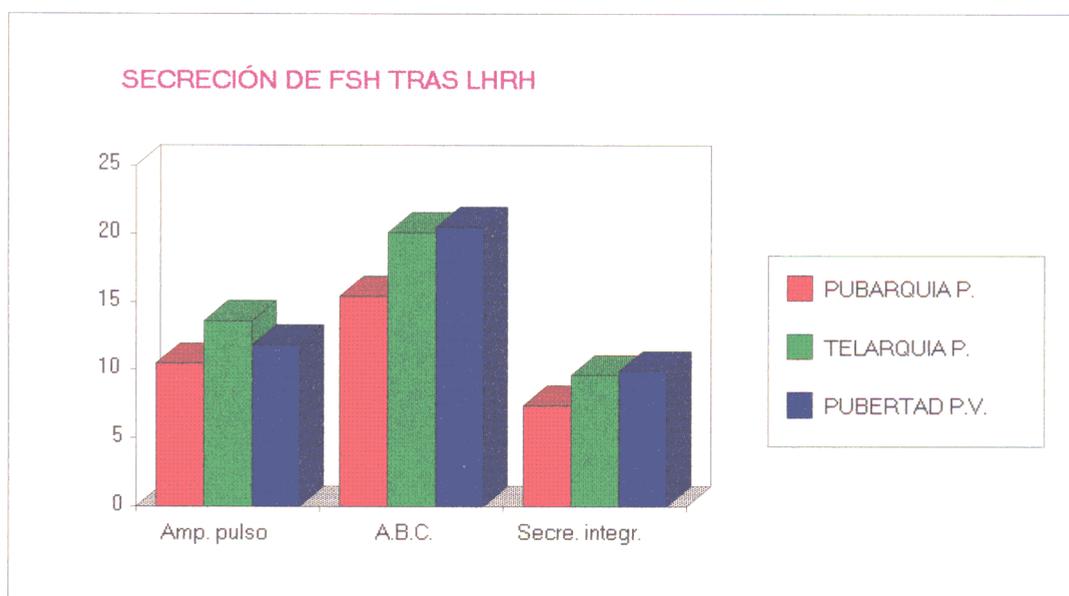


Tabla 31. Valores medios de la secreción de la FSH tras el estímulo con LHRH en pacientes con adelanto puberal.

FSH	PUBARQUIA P. n = 7	TELARQUIA P. n = 7	PUBERTAD P.V. n = 5
tras LHRH	$\bar{X} \pm D.T. [m - M]$	$\bar{X} \pm D.T. [m - M]$	$\bar{X} \pm D.T. [m - M]$
Amp. pulso	10,47 \pm 5,96 [1,8 - 17,8]	13,63 \pm 4,06 [7,2 - 19,7]	11,85 \pm 10,59 [0 - 26,56]
A.B.C.	15,41 \pm 9,24 [2,87 - 29,11]	20,08 \pm 6,12 [11,04 - 28,83]	20,45 \pm 16,85 [3,75 - 44,22]
Secre. integr.	7,34 \pm 4,44 [1,42 - 13,9]	9,58 \pm 2,88 [5,4 - 13,63]	9,88 \pm 8,13 [1,83 - 21,16]

Gráfica 25. Valoración de la secreción de la FSH tras LHRH en los tres grupos con adelanto puberal.

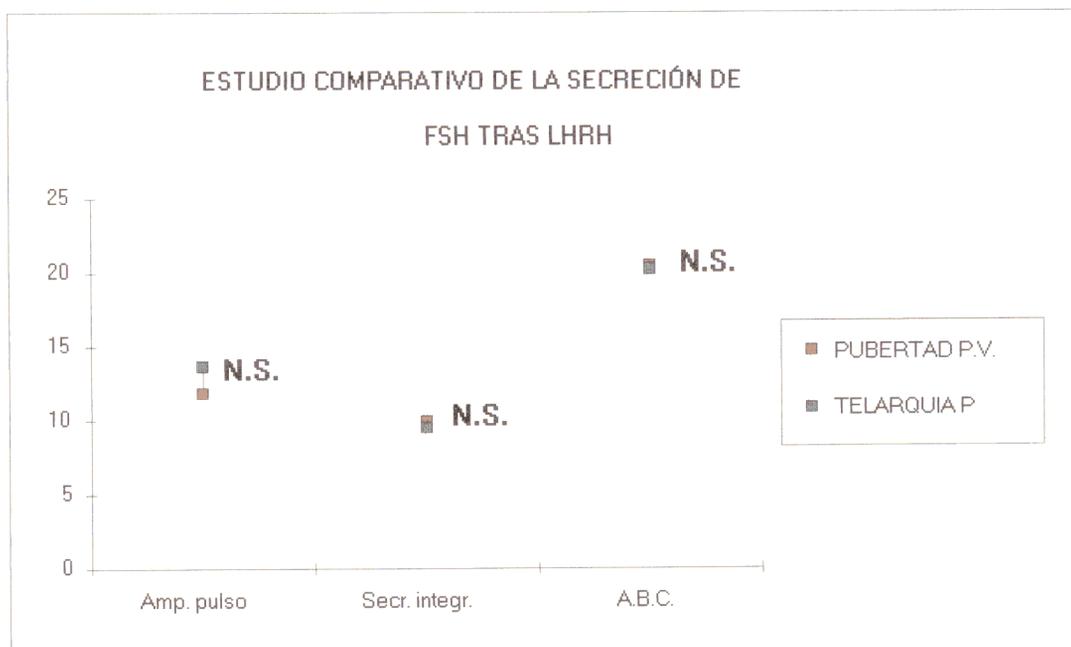


Al aplicar el análisis de la varianza y la prueba de Newman-Keuls no encontramos diferencias significativas entre la respuesta de la FSH al estímulo con LHRH entre las pubertades precoces verdaderas y las telarquias precoces. Tabla 32. Gráfica 26.

Tabla 32. Comparación de la secreción de la FSH tras el estímulo con LHRH entre las pubertades precoces verdaderas y las telarquias precoces.

	PUBERTAD P.V.	TELARQUIA P	Newman Keuls		FSH tras LHRH
	$\bar{X} \pm D.T.$	$\bar{X} \pm D.T.$	Q. exp.	Q. teor.	Significación
Amp. pulso	11,85 \pm 10,59	13,63 \pm 4,06	0,62467	3	N. S.
Secr. integr.	9,88 \pm 8,13	9,58 \pm 2,88	0,14109	3	N. S.
A.B.C.	20,45 \pm 16,85	20,18 \pm 6,12	0,08186	3	N. S.

Gráfica 26. Estudio comparativo de la secreción de la FSH tras el estímulo con LHRH entre las pubertades precoces verdaderas y las telarquias precoces.



N.S. : No significativo

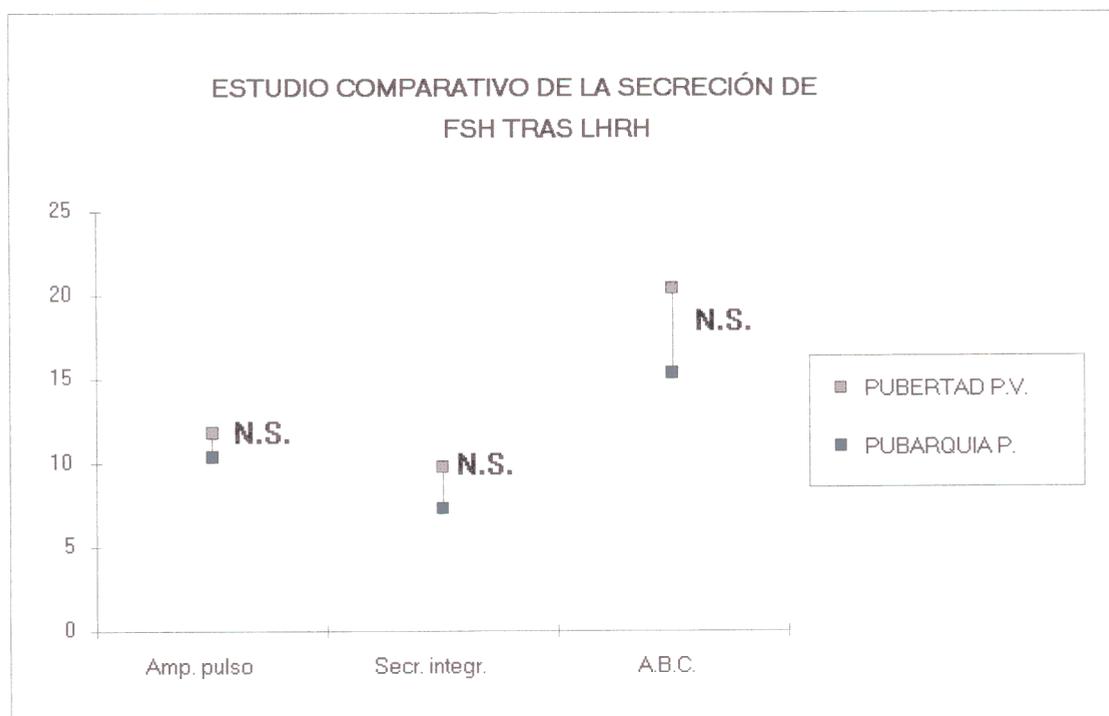
Tampoco encontramos diferencias significativas entre la secreción de la FSH tras LHRH de las pubertades precoces verdaderas y las pubarquias precoces.

Tabla 33. Gráfica 27.

Tabla 33. Comparación de la secreción de la FSH tras LHRH entre las pubertades precoces verdaderas y las pubarquias precoces.

	PUBERTAD P.V.	PUBARQUIA P.	Newman Keuls		FSH tras LHRH
	$\bar{X} \pm D.T.$	$\bar{X} \pm D.T.$	Q. exp.	Q. teor.	Significación
Amp. pulso	11,85 \pm 10,59	10,47 \pm 5,96	0,48395	3	N. S.
Secr. integr.	9,88 \pm 8,13	7,34 \pm 4,44	1,1787	3,65	N. S.
A.B.C.	20,45 \pm 16,85	15,4 \pm 9,24	1,1249	3,65	N. S.

Gráfica 27. Estudio comparativo de la secreción de la FSH tras el estímulo con LHRH entre las pubertades precoces verdaderas y las pubarquias precoces.



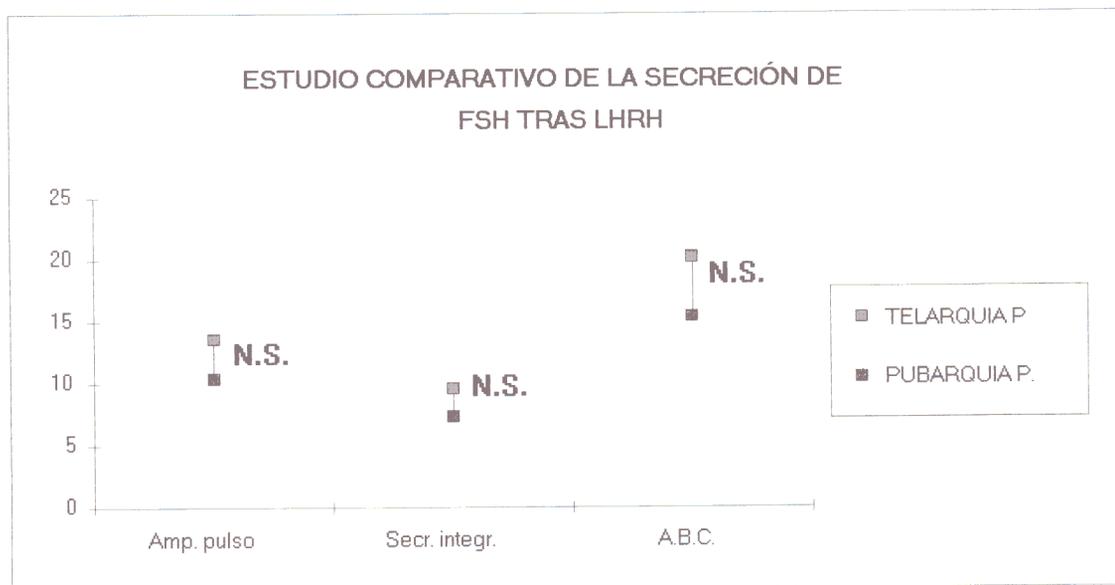
N.S.: No significativo

No encontramos diferencias significativas entre la respuesta de la FSH al estímulo con LHRH entre las telarquias precoces y las pubarquias precoces. Tabla 34. Gráfica 28.

Tabla 34. Comparación de la secreción de la FSH tras el estímulo con LHRH entre las telarquias precoces y las pubarquias precoces.

	TELARQUIA P	PUBARQUIA P.	Newman Keuls		FSH tras LHRH
	$\bar{X} \pm D.T.$	$\bar{X} \pm D.T.$	Q. exp.	Q. teor.	Significación
Amp. pulso	13,63 \pm 4,06	10,47 \pm 5,96	1,2144	3,65	N. S.
Secr. integr.	9,58 \pm 2,88	7,34 \pm 4,44	1,1366	3	N. S.
A.B.C.	20,18 \pm 6,12	15,4 \pm 9,24	1,1426	3	N. S.

Gráfica 28. Estudio comparativo de la secreción de la FSH tras el estímulo con LHRH entre las telarquias precoces y las pubarquias precoces.



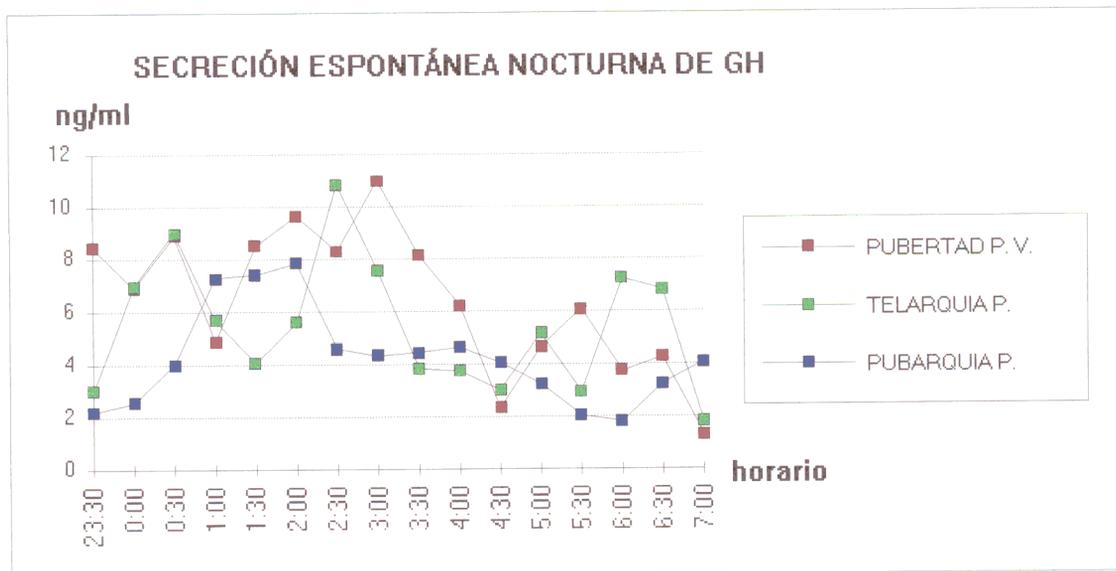
N.S. : No significativo

6. COMPARACIÓN DE LA SECRECIÓN DE LA GH ENTRE LOS TRES GRUPOS.

6.1. SECRECIÓN ESPONTÁNEA NOCTURNA DE LA GH.

La secreción media espontánea de la GH en los tres grupos de refleja en la Gráfica 29 y los valores medios de los datos analizados de dicha secreción se muestran en la Tabla 35.

Gráfica 29. Secreción media espontánea nocturna de la GH en pacientes con adelanto puberal.

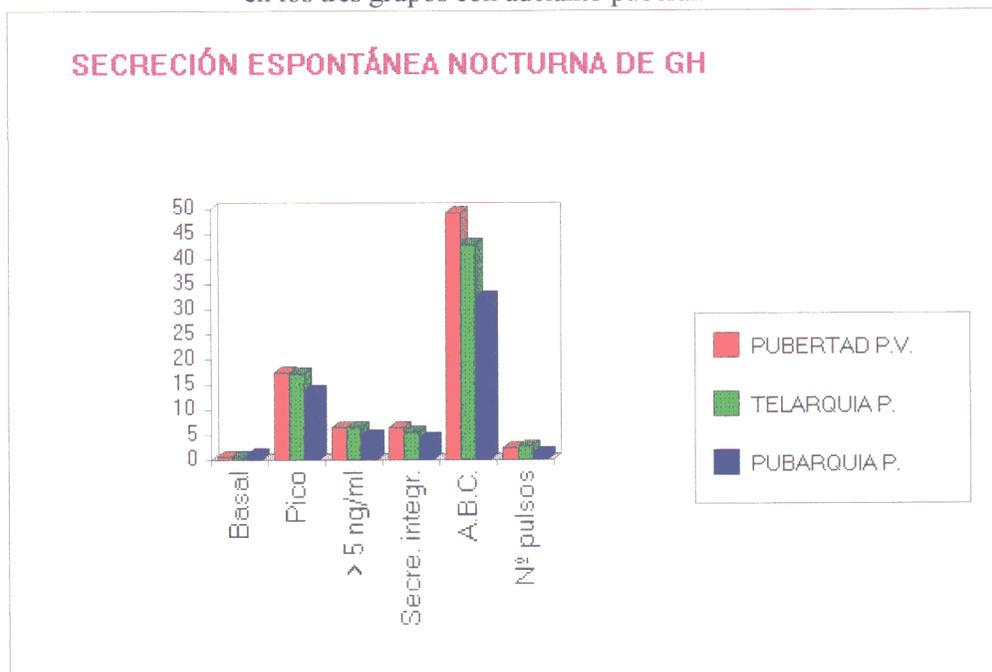


Tanto las pubertades precoces verdaderas como las telarquias precoces y las pubarquias precoces presentaron una secreción espontánea nocturna de GH muy similar. Gráfica 30.

Tabla 35. Valores medios de la secreción espontánea nocturna de la GH en pacientes con adelanto puberal.

GH	PUBARQUIA P.	TELARQUIA P.	PUBERTAD P.V.
	n=7	n=7	n=5
	$\bar{X} \pm D.T.$ [m - M]	$\bar{X} \pm D.T.$ [m - M]	$\bar{X} \pm D.T.$ [m - M]
Basal	1,15 ± 2,13 [0,3 - 6]	0,51 ± 0,25 [0,3 - 0,9]	0,6 ± 0,52 [0,2 - 1,5]
Amp. pulso	13,64 ± 7,33 [5,1 - 21,1]	17,23 ± 9,73 [6 - 34,32]	17,46 ± 6,83 [8,1 - 27]
> 5 ng/ml	4,85 ± 5,17 [1 - 16]	6,42 ± 3,45 [1 - 12]	6,4 ± 3,57 [3 - 11]
Secre. integr.	4,25 ± 3,36 [1,54 - 11,6]	5,53 ± 3,35 [1,08 - 10,05]	6,45 ± 3,54 [2,51 - 11,59]
A.B.C.	32,43 ± 24,71 [11,07 - 85,85]	42,82 ± 26,18 [8,43 - 77,5]	49,19 ± 26,04 [19,17 - 86,88]
Nº pulsos	1,28 ± 0,95 [0 - 3]	2,71 ± 0,95 [1 - 4]	2,4 ± 0,54 [2 - 3]

Gráfica 30. Valoración de la secreción espontánea nocturna de GH en los tres grupos con adelanto puberal.

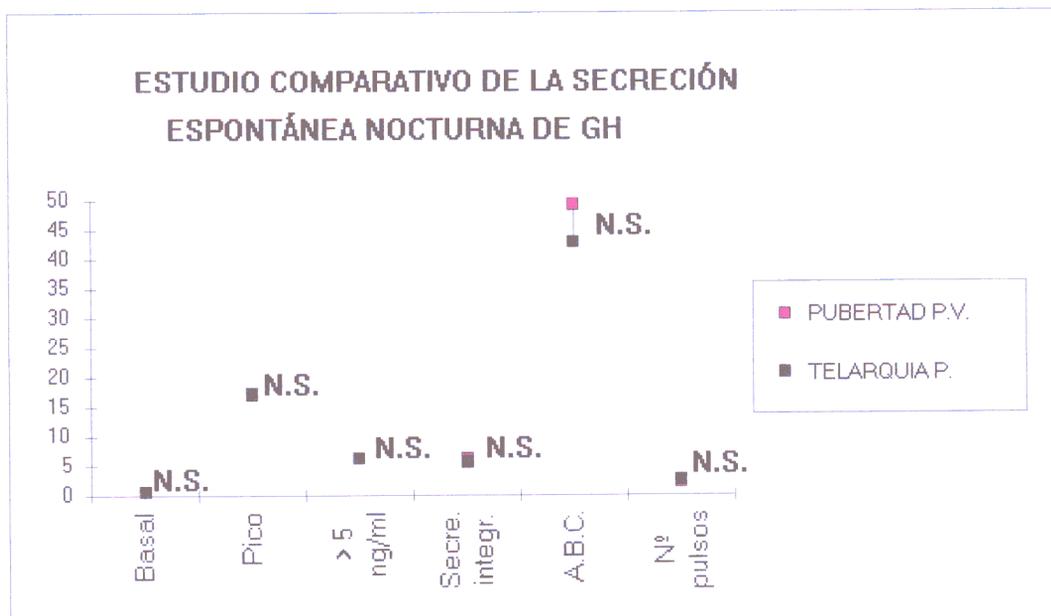


La secreción nocturna de la GH estimada como **concentración integrada**, **área bajo la curva**, **número de lecturas > 5 ng/ml**, **pico máximo** y **valor basal** no presentaron diferencias significativas entre los tres grupos (pubertad precoz verdadera, telarquia precoz y pubarquia precoz). Tablas 36, 37 y 38.

Tabla 36. Comparación de la secreción espontánea nocturna de la GH entre las pubertades precoces verdaderas y las telarquias precoces.

	PUBERTAD P.V.	TELARQUIA P.	Newman Keuls		GH espon. noct.
	$X \pm D.T.$	$X \pm D.T.$	Q. exp.	Q. teor.	Significación
Basal	$0,6 \pm 0,52$	$0,51 \pm 0,25$	0,15401	3	N. S.
Pico	$17,46 \pm 6,83$	$17,23 \pm 9,73$	0,06723	3	N. S.
> 5 ng/ml	$6,4 \pm 3,57$	$6,42 \pm 3,45$	0,01638	3	N. S.
Secre. integr.	$6,45 \pm 3,54$	$5,53 \pm 3,35$	0,65221	3	N. S.
A.B.C.	$49,19 \pm 26,04$	$42,82 \pm 26,18$	0,60122	3	N. S.
Nº pulsos	$2,4 \pm 0,54$	$2,71 \pm 0,95$	0,87442	3	N. S.

Gráfica 31. Estudio comparativo de la secreción espontánea nocturna de la GH entre las pubertades precoces verdaderas y las telarquias precoces.



N.S.: No Significativo

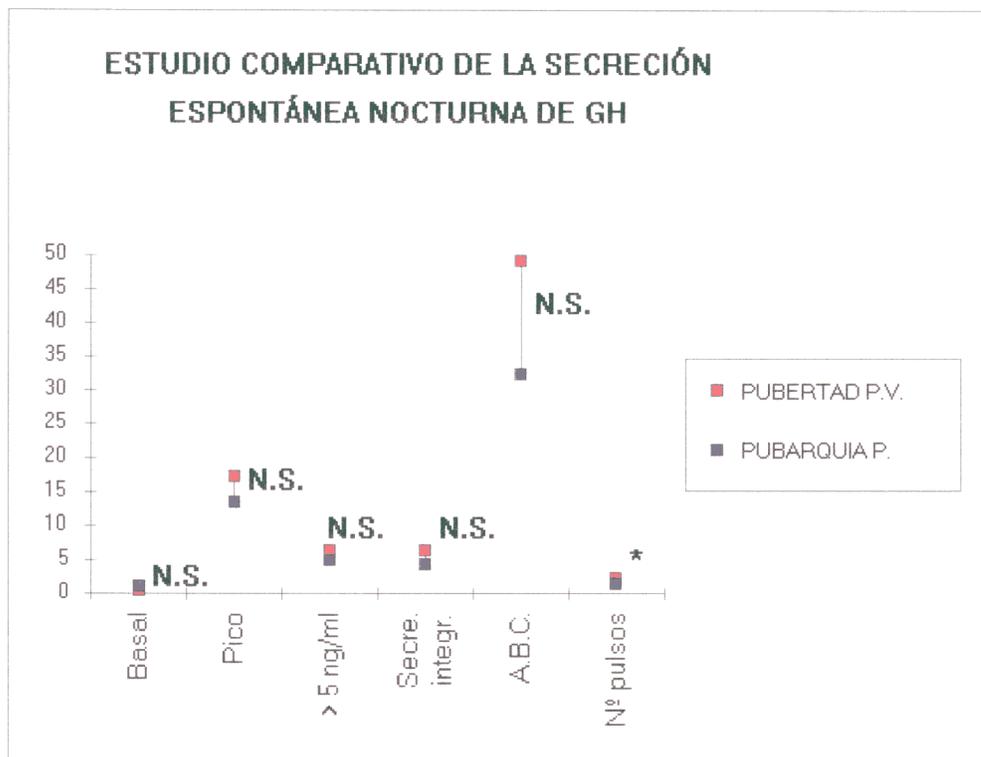
Aunque no encontramos diferencias significativas entre la secreción espontánea nocturna de las pubertades precoces verdaderas y las telarquias precoces, sí apreciamos que las pubertades precoces verdaderas ($2,4 \pm 0,45$ pulsos/7h30m) y las telarquias precoces ($2,71 \pm 0,95$ pulsos/7h30m) tenían un

mayor número de pulsos que las pubarquias precoces ($1,28 \pm 0,95$ pulsos/7h30m) y esta diferencia fue estadísticamente significativa ($P < 0,05$). Tablas 36 y 37.

Tabla 37. Comparación de la secreción espontánea nocturna de la GH entre las pubertades precoces verdaderas y las pubarquias precoces.

	PUBERTAD P.V.	PUBARQUIA P.	Newman Keuls		GH espon. noct.
	$X \pm D.T.$	$X \pm D.T.$	Q. exp.	Q. teor.	Significación
Basal	$0,6 \pm 0,52$	$1,15 \pm 2,13$	1,0037	3	N. S.
Pico	$17,46 \pm 6,83$	$13,64 \pm 7,33$	1,1216	3,65	N. S.
> 5 ng/ml	$6,4 \pm 3,57$	$4,85 \pm 5,17$	0,8848	3	N. S.
Secre. integr.	$6,45 \pm 3,54$	$4,25 \pm 3,36$	1,5614	3,65	N. S.
A.B.C.	$49,19 \pm 26,04$	$32,43 \pm 24,71$	1,5811	3,65	N. S.
Nº pulsos	$2,4 \pm 0,54$	$1,28 \pm 0,95$	3,1002	3	$P < 0,05$

Gráfica 32. Estudio comparativo de la secreción espontánea nocturna de la GH entre las pubertades precoces verdaderas y las pubarquias precoces.



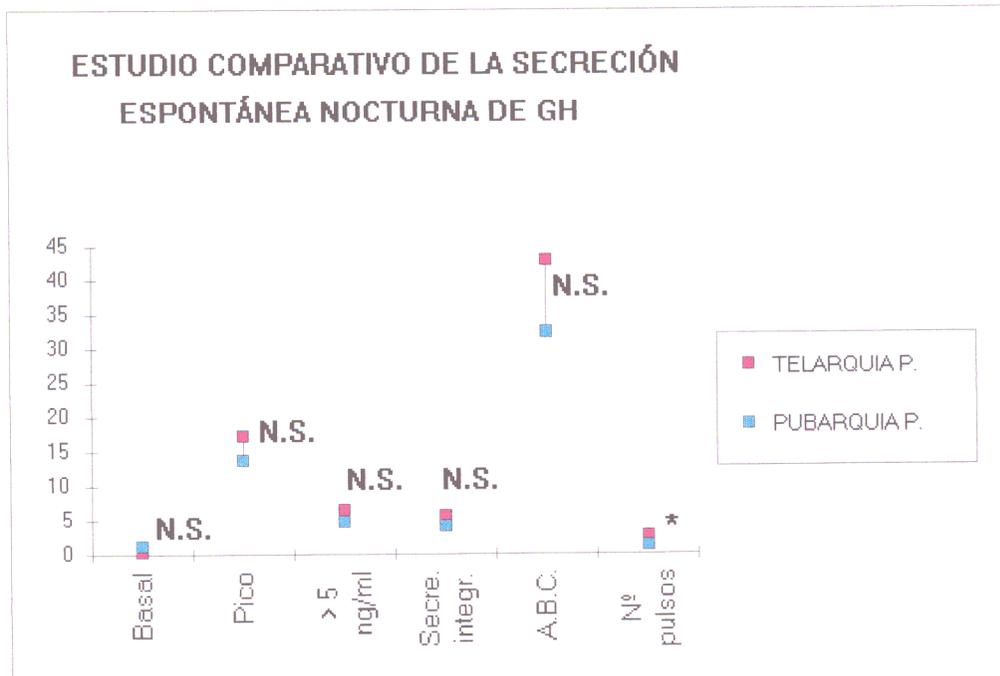
* $P < 0,05$

N.S.: No significativo

Tabla 38. Comparación de la secreción espontánea nocturna de la GH entre las telarquias precoces y las pubarquias precoces.

	TELARQUIA P.	PUBARQUIA P.	Newman Keuls		GH espon. noct.
	X ± D.T.	X ± D.T.	Q. exp.	Q. teor.	Significación
Basal	0,51 ± 0,25	1,15 ± 2,13	1,2682	3,65	N. S.
Pico	17,23 ± 9,73	13,64 ± 7,33	1,155	3	N. S.
> 5 ng/ml	6,42 ± 3,45	4,85 ± 5,17	0,9872	3,65	N. S.
Secre. integr.	5,53 ± 3,35	4,25 ± 3,36	0,9959	3	N. S.
A.B.C.	42,82 ± 26,18	32,43 ± 24,71	1,0734	3	N. S.
Nº pulsos	2,71 ± 0,95	1,28 ± 0,95	4,354	3,65	P < 0,05

Gráfica 33. Estudio comparativo de la secreción espontánea nocturna de la GH entre las telarquias precoces y las pubarquias precoces.



* P < 0,05

N.S.: No Significativo

6.2. SECRECIÓN DE LA GH TRAS EL ESTÍMULO CON GHRH.

Tras el estímulo con GHRH la GH se comportó de manera similar en las telarquias precoces y las pubarquias precoces. Tabla 39. Gráfica 34 y 35.

Gráfica 34. Secreción media de la GH tras GHRH en pacientes con adelanto puberal.

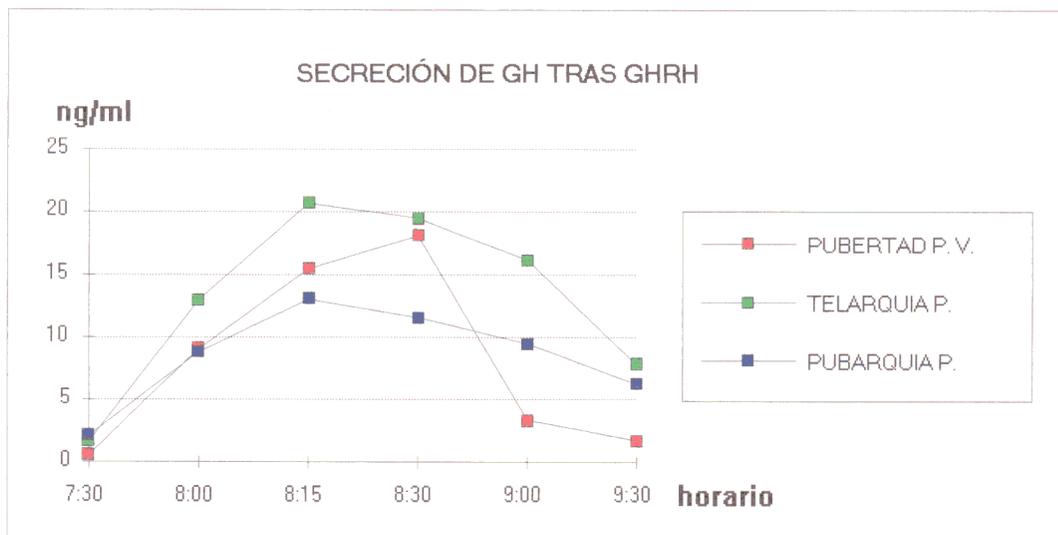


Tabla 39. Valores medios de la secreción de la GH tras GHRH en las telarquias precoces y las pubarquias precoces.

GH	TELARQUIA P. n = 7	PUBARQUIA P. n = 7
tras GHRH	X ± D.T. [m - M]	X ± D.T. [m - M]
Amp. pulso	22,90 ± 13,03 [7 - 45,2]	15,6 ± 10,79 [3,7 - 34,7]
Secre. integr.	13,14 ± 8,41 [4,05 - 26,35]	8,55 ± 5,01 [1,93 - 16,89]
A.B.C.	29,29 ± 16,97 [10,38 - 56,13]	18,61 ± 11,79 [4,31 - 40,72]

Al realizar el análisis de la varianza y la prueba de Neuman-Keuls no encontramos diferencias significativas entre la secreción de la GH tras GHRH de las telarquias precoces y las pubarquias precoces. Tabla 40.

Gráfica 35. Valoración de la secreción de la GH tras GHRH en los tres grupos con adelanto puberal.

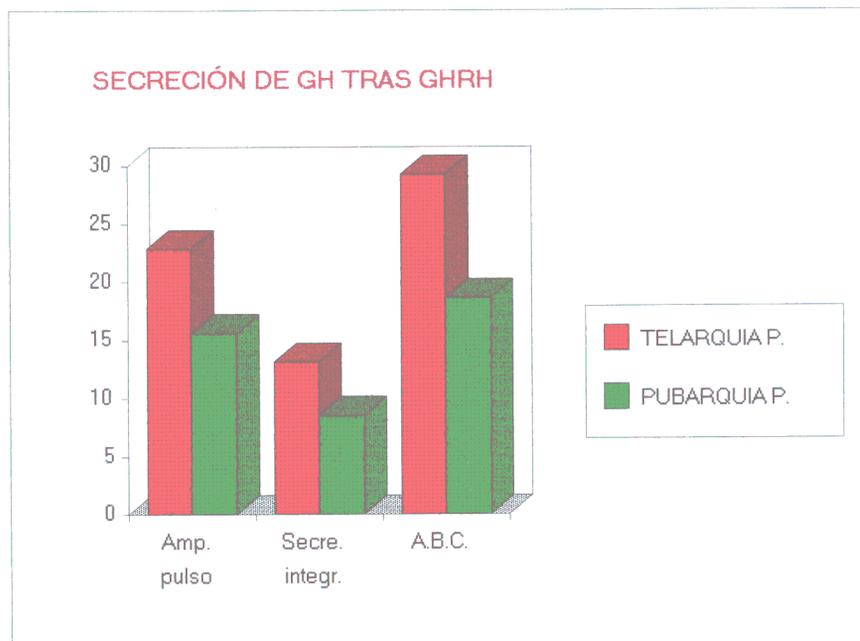
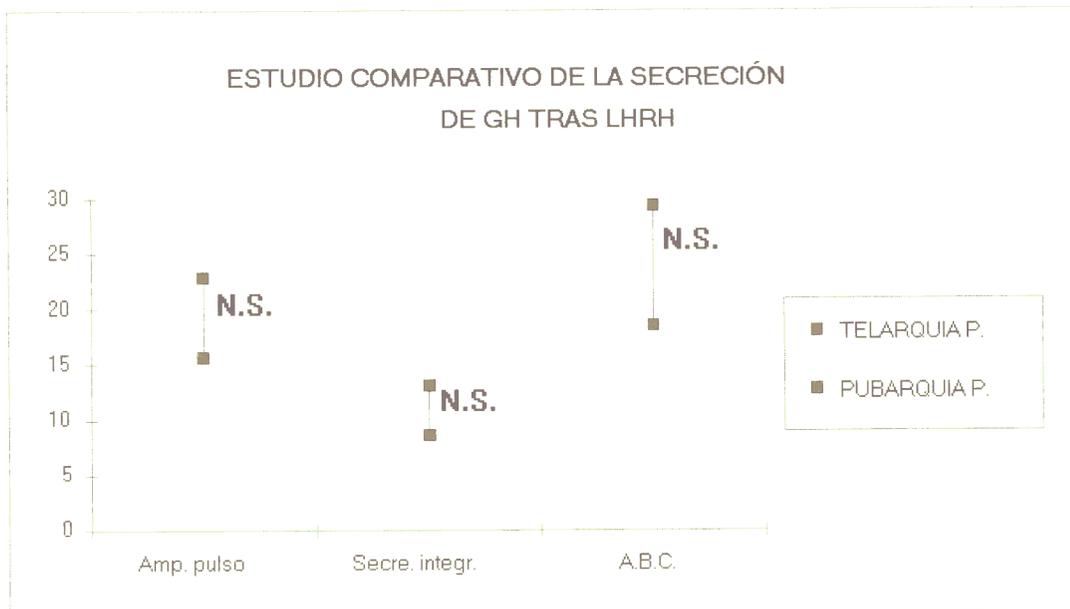


Tabla 40. Secreción media de la GH tras GHRH en pacientes con telarquia precoz y pubarquia precoz.

	TELARQUIA P. X ± D.T.	PUBARQUIA P. X ± D.T.	Newman Keuls Q. exp.	Q. teor.	GH tras GHRH Significación
Amp. pulso	22,90 ± 13,03	15,6 ± 10,79	1,6151	3,08	N. S.
Secre. integr.	13,14 ± 8,41	8,55 ± 5,01	1,7535	3,08	N. S.
A.B.C.	29,29 ± 16,97	18,61 ± 11,79	1,9334	3,08	N. S.

Gráfica 36. Estudio comparativo de la secreción de la GH tras GHRH entre las telarquias precoces y las pubarquias precoces.



N.S.: No significativo

Por motivos técnicos no se pudo comparar la respuesta de la GH tras el estímulo con GHRH de las pubertades precoces verdaderas con los otros dos grupos (telarquias precoces y pubarquias precoces).

7. EVOLUCIÓN DE LOS DATOS SOMATOMÉTRICOS-RADIOLÓGICOS Y ECOGRÁFICOS EN LAS TELARQUIAS PRECOCES (Estudio al diagnóstico y a los 6 meses).

7.1. DATOS SOMATOMÉTRICOS-RADIOLÓGICOS.

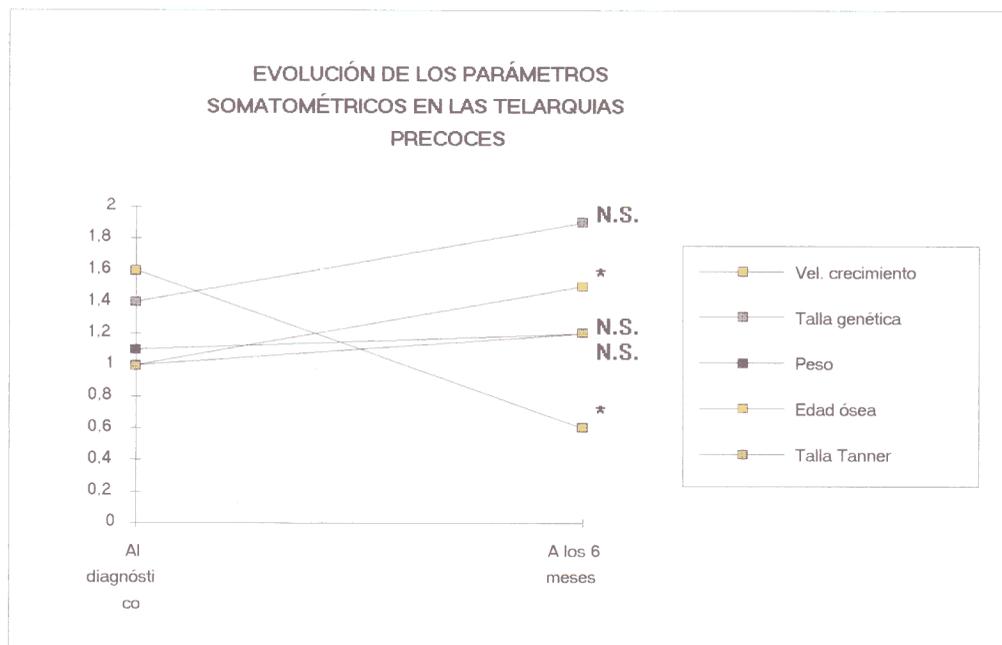
Cuando se analizaron los datos somatométricos y radiológicos obtenidos al diagnóstico y a los seis meses en las telarquias precoces y tras la aplicación de la T de Student a los mismos, se pudo apreciar que se había producido un pequeño avance en la edad ósea y una disminución de la velocidad de crecimiento, ambos datos fueron estadísticamente casi significativos ($P < 0,1$).

El resto de los datos (las tallas y los pesos expresados en UDT) no mostraron diferencias significativas. Tabla 41.

Tabla 41. Valoración de la evolución somatométrica, radiológica de las telarquias precoces.

n = 6	Al diagnóstico	A los 6 meses		TELARQUIA P.
U.D.T.	$\bar{X} \pm D.T.$	$\bar{X} \pm D.T.$	T Student	Significación
Talla Tanner	$1,0 \pm 0,9$	$1,2 \pm 0,8$	-1,3932	N. S.
Talla genética	$1,4 \pm 1,1$	$1,9 \pm 0,7$	-1,6693	N. S.
Edad ósea	$1,0 \pm 0,8$	$1,5 \pm 0,7$	-2,2287	$P < 0,1$
Peso	$1,1 \pm 1,1$	$1,2 \pm 1,2$	-0,4807	N. S.
Vel. crecimiento	$1,6 \pm 1,2$	$0,6 \pm 1,5$	2,621	$P < 0,1$

Gráfica 37. Evolución de los parámetros somatométricos de las telarquias precoces.



* $P < 0,1$

N.S.: No significativo

7.2. DATOS ECOGRÁFICOS: LONGITUD DEL ÚTERO Y VOLUMEN OVÁRICO.

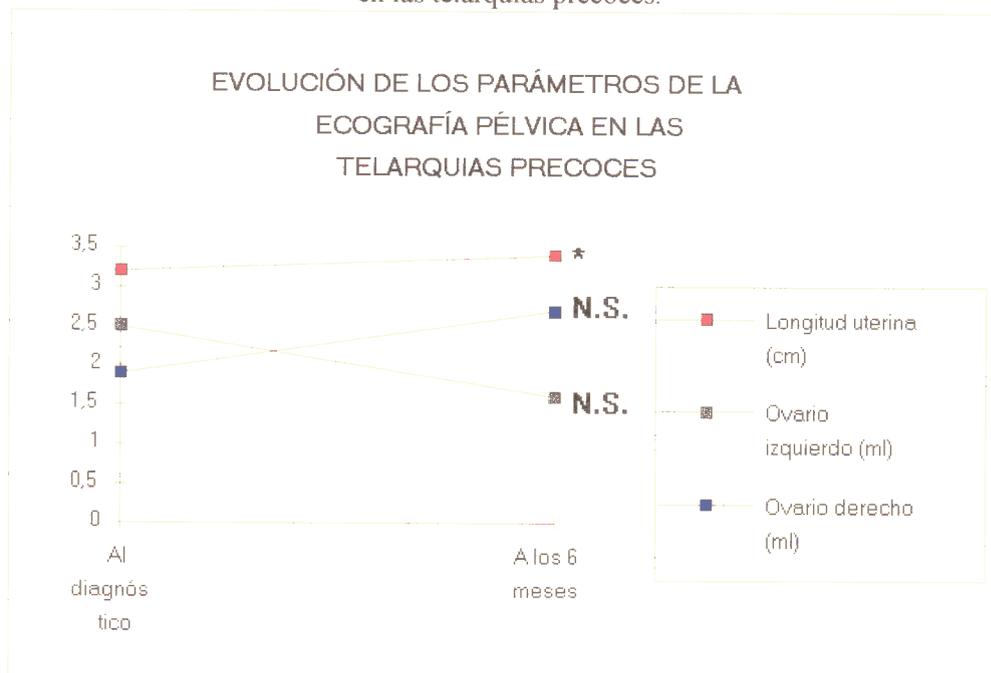
Los valores medios de los datos recogidos en las ecografías pélvicas, efectuadas al diagnóstico y a los seis meses a las telarquias precoces, se recogen en la Tabla 42.

Tabla 42. Evolución de los parámetros ecográficos en las telarquias precoces.

n = 6	Al diagnóstico	A los 6 meses	T Student	TELARQUIA P. Significación
	$\bar{X} \pm D.T.$	$\bar{X} \pm D.T.$		
Ovario derecho (ml)	$1,9 \pm 1,2$	$2,7 \pm 1,6$	-1,4914	N. S.
Ovario izquierdo (ml)	$2,5 \pm 2,5$	$1,6 \pm 1,1$	1,1248	N. S.
Longitud uterina (cm)	$3,2 \pm 0,4$	$3,4 \pm 0,3$	-3,4641	$P < 0,05$

Al aplicar la T de Student a estos datos pudimos apreciar como la evolución del **tamaño ovárico** en el espacio de 6 meses no sufría cambios significativos, sin embargo la **longitud uterina** sí sufrió un pequeño aumento el cual al ser analizado estadísticamente sí fue significativo ($P < 0,05$). Tabla 38.

Gráfica 38. Evolución de los parámetros de la ecografía pélvica en las telarquias precoces.



* $P < 0,05$

N.S.: No Significativo

8. EVOLUCIÓN DE LOS VALORES HORMONALES EN LAS TELARQUIAS PRECOCES (Estudio al diagnóstico y a los 6 meses).

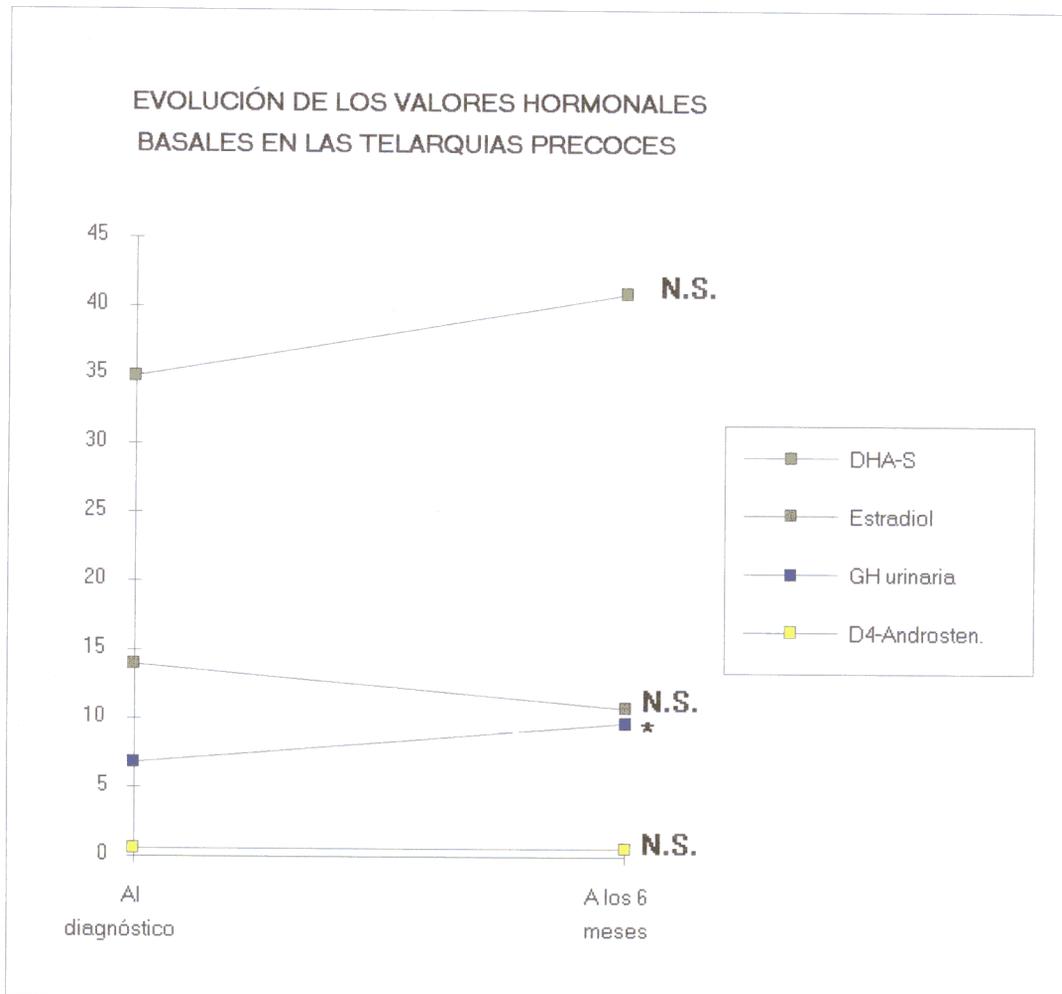
8.1. ESTRADIOL. DHA-S. D-4 ANDROSTENDIONA. GH EN ORINA.

Después de aplicar la T de Student a los valores basales de las hormonas estradiol, DHA-S, D-4 androstendiona en las telarquias precoces al diagnóstico y a los 6 meses no encontramos diferencias significativas. Tabla 43.

Tabla 43. Evolución de los datos hormonales en las telarquias precoces.

n = 6	Al diagnóstico	A los 6 meses		TELARQUIA P.
	X ± D.T.	X ± D.T.	T Student	Significación
Estradiol pg/ml	14,0 ± 13,7	10,8 ± 10,2	0,6204	N. S.
DHA-S ng/ml	34,9 ± 29,6	40,9 ± 26,8	-0,1616	N. S.
D4-Androsten. ng/ml	0,6 ± 0,3	0,6 ± 0,2		N. S.
GH urinaria ng/ml	6,8 ± 7,1	9,7 ± 5,1	-2,0258	P < 0,1

Encontramos una mayor cifra de la GH en orina a los seis meses en las telarquias precoces; aplicando la T de Student observamos que esta diferencia fue estadísticamente casi significativa (P < 0,1). Tabla 43. Gráfica 39.

Gráfica 39. Evolución de los valores hormonales basales en las telarquias precoces.

* P < 0,1

N.S.: No significativo

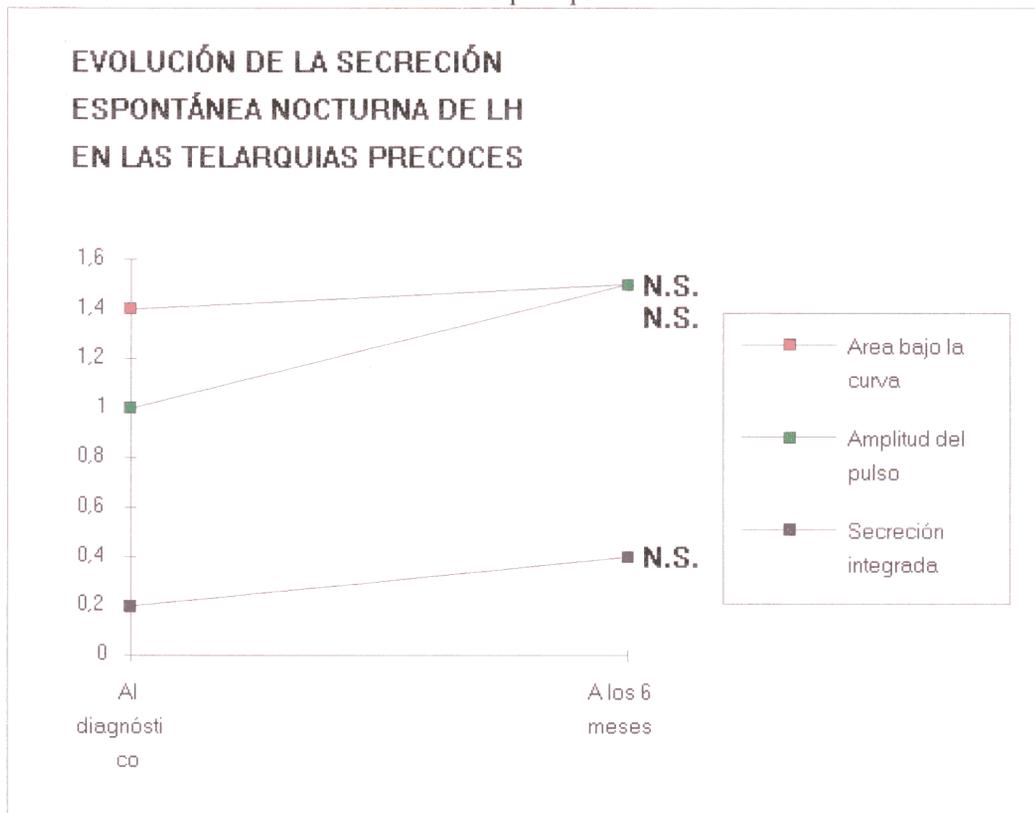
8.2. VALORACIÓN DE LA EVOLUCIÓN DE LA SECRECIÓN DE LA LH ESPONTÁNEA NOCTURNA Y TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH, EN LAS TELARQUIAS PRECOCES. (Estudio al diagnóstico y a los 6 meses).

Al aplicar la T de Student a los datos tanto de la secreción espontánea nocturna de la LH como la secreción de la LH tras el estímulo con LHRH no encontramos diferencias significativas entre los valores medios obtenidos al diagnóstico y a los 6 meses. Tabla 44. Gráficas 40 y 41.

Tabla 44. Valoración de la secreción de la LH en las telarquias precoces al diagnóstico y a los 6 meses.

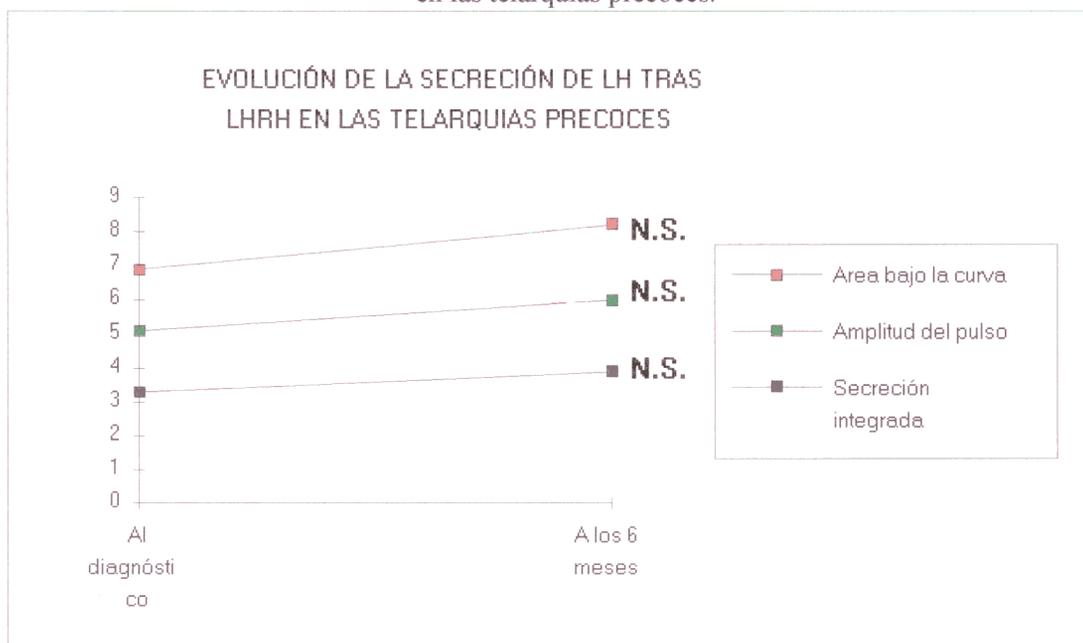
LH espon. nocturna n = 6	Al diagnóstico X ± D.T.	A los 6 meses X ± D.T.	T Student	TELARQUIA P. Significación
Amplitud del pulso	1.0 ± 1.0	1.5 ± 1.7	-0.5575	N. S.
Secreción integrada	0.2 ± 0.1	0.4 ± 0.5	-1.0103	N. S.
Area bajo la curva	1.4 ± 0.8	1.5 ± 0.6	-0.3013	N. S.
LH tras LHRH n = 6	X ± D.T.	X ± D.T.	T Student	Significación
Amplitud del pulso	5.1 ± 2.7	6.0 ± 8.5	-0.3166	N. S.
Secreción integrada	3.3 ± 1.9	3.9 ± 5.8	-0.3523	N. S.
Área bajo la curva	6.9 ± 3.9	8.2 ± 12.2	-0.3365	N. S.

Gráfica 40. Evolución de la secreción espontánea nocturna de la LH en las telarquias precoces.



N.S.: No significativo

Gráfica 41. Evolución de la secreción de la LH tras LHRH en las telarquias precoces.



N.S.: No significativo

8.3. VALORACIÓN DE LA EVOLUCIÓN DE LA SECRECIÓN DE LA FSH ESPONTÁNEA NOCTURNA Y TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH, EN LAS TELARQUIAS PRECOCES. (Estudio al diagnóstico y a los 6 meses).

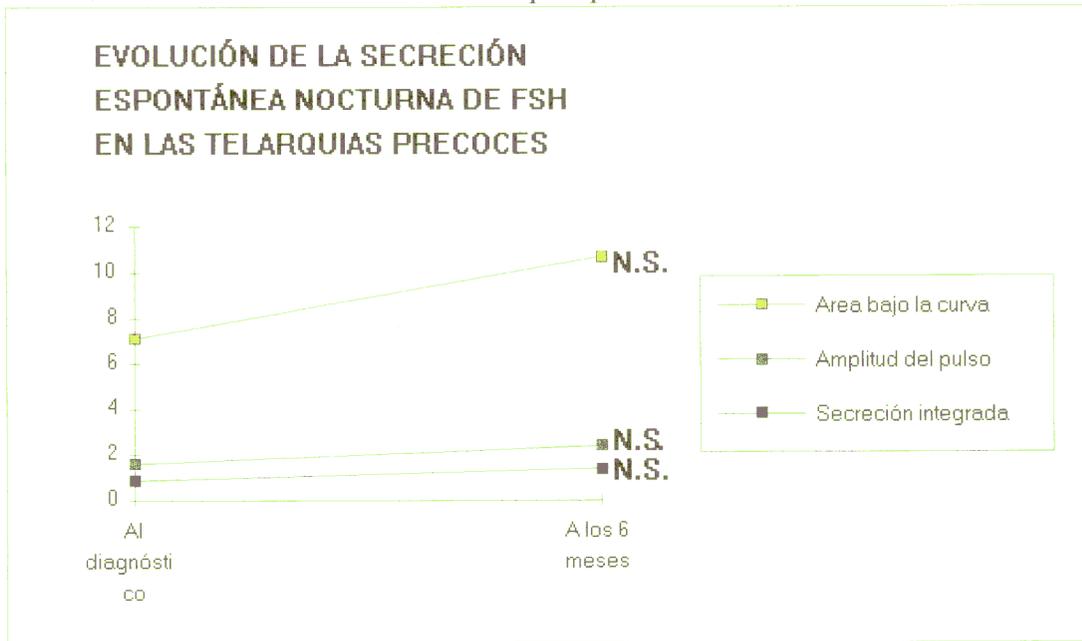
La comparación de la secreción media espontánea nocturna de la FSH de las telarquias precoces al diagnóstico y a los 6 meses mediante la aplicación de la T de Student no mostró diferencias significativas. Tabla 45. Gráfica 42.

Tabla 45. Valoración de la secreción de la FSH en las telarquias precoces al diagnóstico y a los 6 meses.

FSH espon. nocturna n = 6	Al diagnóstico X + D.T.	A los 6 meses X + D.T.	T Student	TELARQUIA P. Significación
Amplitud del pulso	1,6 + 0,8	2,4 + 1,8	-1,1975	N. S.
Secreción integrada	0,9 + 0,5	1,4 + 0,9	-1,4507	N. S.
Area bajo la curva	7,1 + 3,7	10,7 + 7,2	-1,444	N. S.
FSH tras LHRH n = 6	X + D.T.	X + D.T.	T Student	Significación
Amplitud del pulso	14,7 + 3,2	8,4 + 5,6	2,3736	P < 0,1
Secreción integrada	10,3 + 2,4	6,1 + 4,1	2,2408	P < 0,1
Area bajo la curva	21,6 + 5,1	12,8 + 8,6	2,3394	P < 0,1

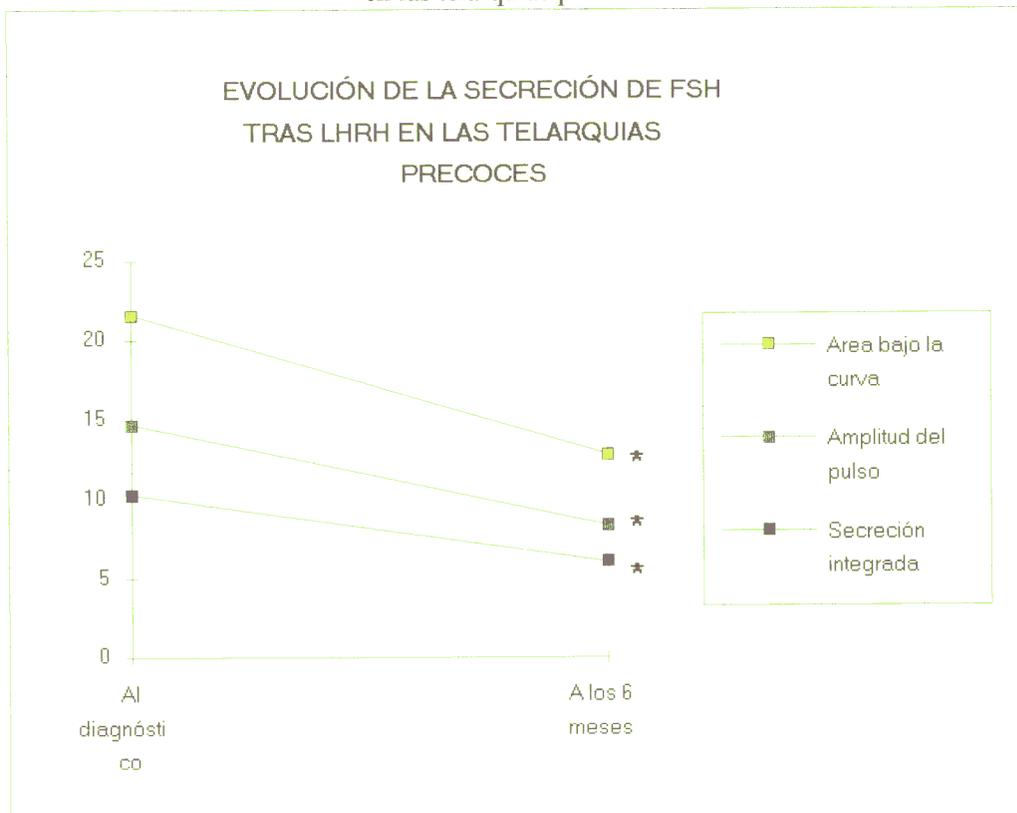
A los 6 meses la secreción de la FSH tras el estímulo con LHRH fue menor. Al aplicar la T de Student observamos que esta diferencia fue casi significativa (P < 0,1). Tabla 45. Gráfica 43.

Gráfica 42. Evolución de la secreción espontánea nocturna de la FSH en las telarquias precoces.



N.S.: No significativo

Gráfica 43. Evolución de la secreción de la FSH tras LHRH en las telarquias precoces.



* P < 0,1

8.4. VALORACIÓN DE LA EVOLUCIÓN DE LA SECRECIÓN DE LA GH ESPONTÁNEA NOCTURNA Y TRAS EL ESTÍMULO CON GHRH, EN LAS TELARQUIAS PRECOCES. (Estudio al diagnóstico y a los 6 meses).

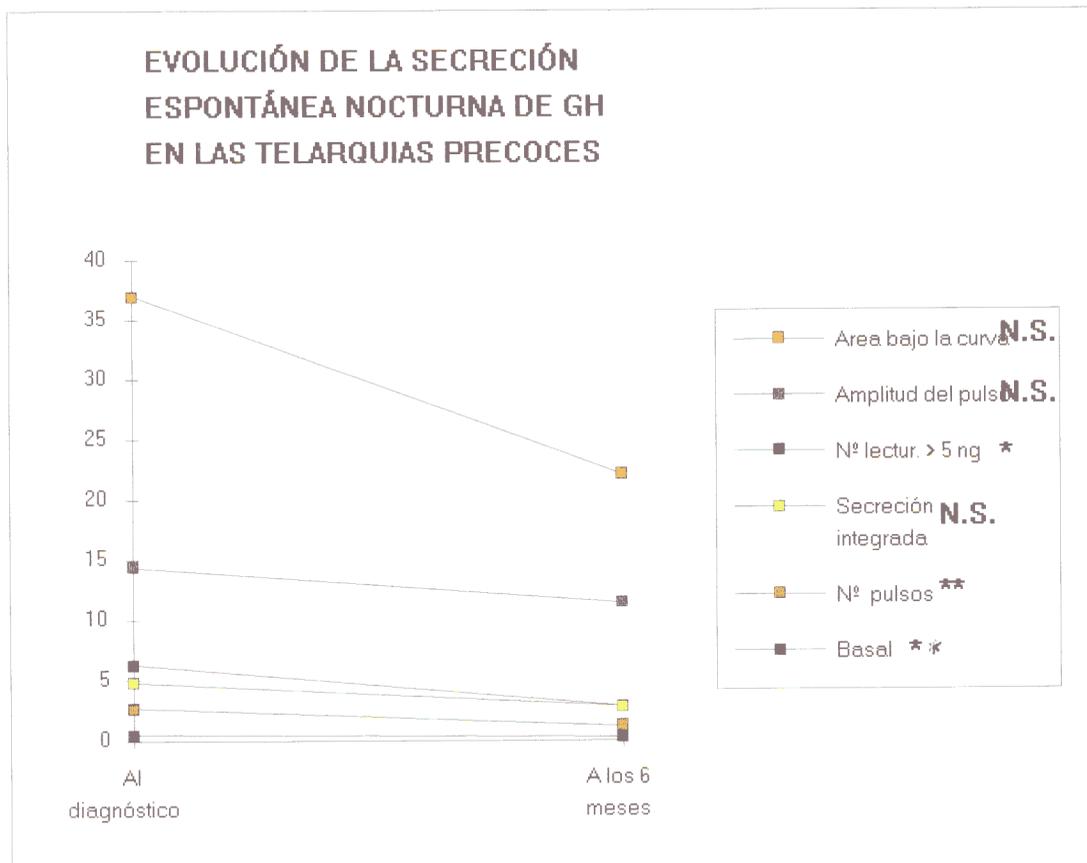
Al estudiar la secreción espontánea nocturna de la GH en las telarquias precoces y tras aplicar la T de Student encontramos como al cabo de 6 meses la secreción basal fue estadísticamente ($P < 0,05$) menor que al diagnóstico, también apreciamos que: el número de lecturas > 5 ng/ml fue casi estadísticamente significativos ($P < 0,1$) y el número de pulsos fue estadísticamente significativos ($p < 0,05$). Tabla 46. Gráfica 44.

Tabla 46. Valoración de la secreción de la FSH en las telarquias precoces al diagnóstico y a los 6 meses.

GH espon. nocturna n = 6	Al diagnóstico X ± D.T.	A los 6 meses X ± D.T.	T Student	TELARQUIA P. Significación
Basal	0,5 ± 0,2	0,3 ± 0,1	2,6224	P < 0,05
Amplitud del pulso	14,4 ± 6,7	11,4 ± 2,5	1,3121	N. S.
Nº lectur. > 5 ng	6,3 ± 3,8	2,8 ± 1,5	2,1235	P < 0,1
Secreción integrada	4,8 ± 2,9	2,8 ± 0,5	1,8125	N. S.
Area bajo la curva	37,0 ± 23,3	22,1 ± 4,4	1,7409	N. S.
Nº pulsos	2,7 ± 1,0	1,2 ± 0,4	3,5032	P < 0,05
GH tras GHRH n = 6	X ± D.T.	X ± D.T.	T Student	Significación
Amplitud del pulso	19,2 ± 9,4	18,2 ± 9,2	0,21942	N. S.
Secreción integrada	10,9 ± 6,7	9,7 ± 3,4	0,45675	N. S.
Area bajo la curva	24,8 ± 13,3	22,0 ± 5,5	0,44223	N. S.

La respuesta al estímulo con GHRH fue similar al diagnóstico y a los 6 meses, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas. Tabla 46. Gráfica 46.

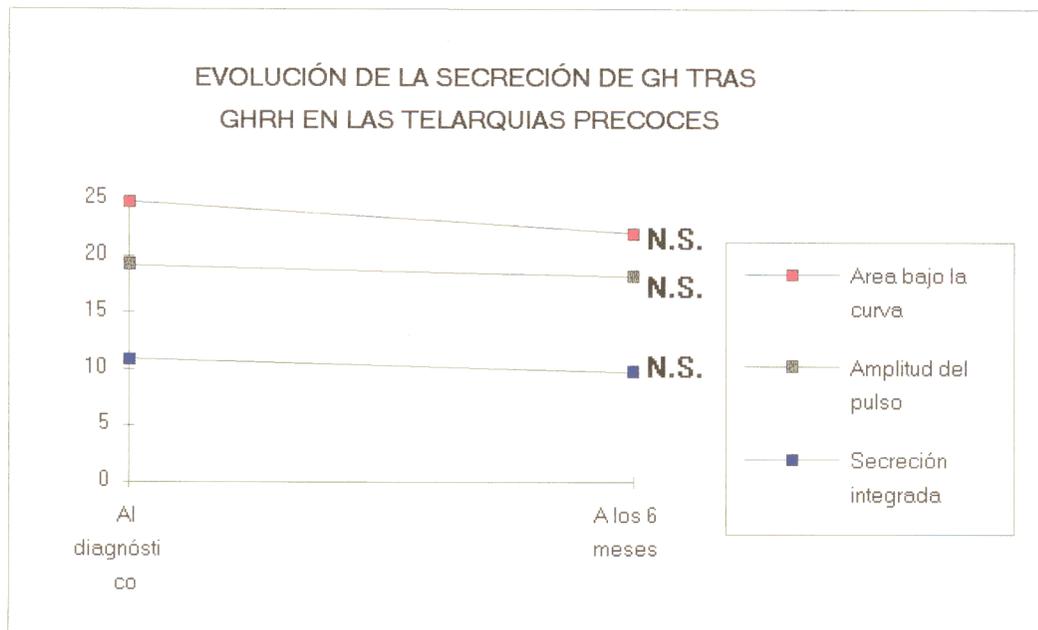
Gráfica 44. Evolución de la secreción espontánea nocturna de la GH en las telarquias precoces.



* P < 0,1

** P < 0,05

Gráfica 45. Evolución de la secreción de la GH tras GHRH en las telarquias precoces.



N.S.: No significativo

9. EVOLUCIÓN SOMATOMÉTRICA Y RADIOLÓGICA DE LAS PUBERTADES PRECOCES VERDADERAS (Estudio al diagnóstico, tras los 6 y 12 meses de tratamiento)

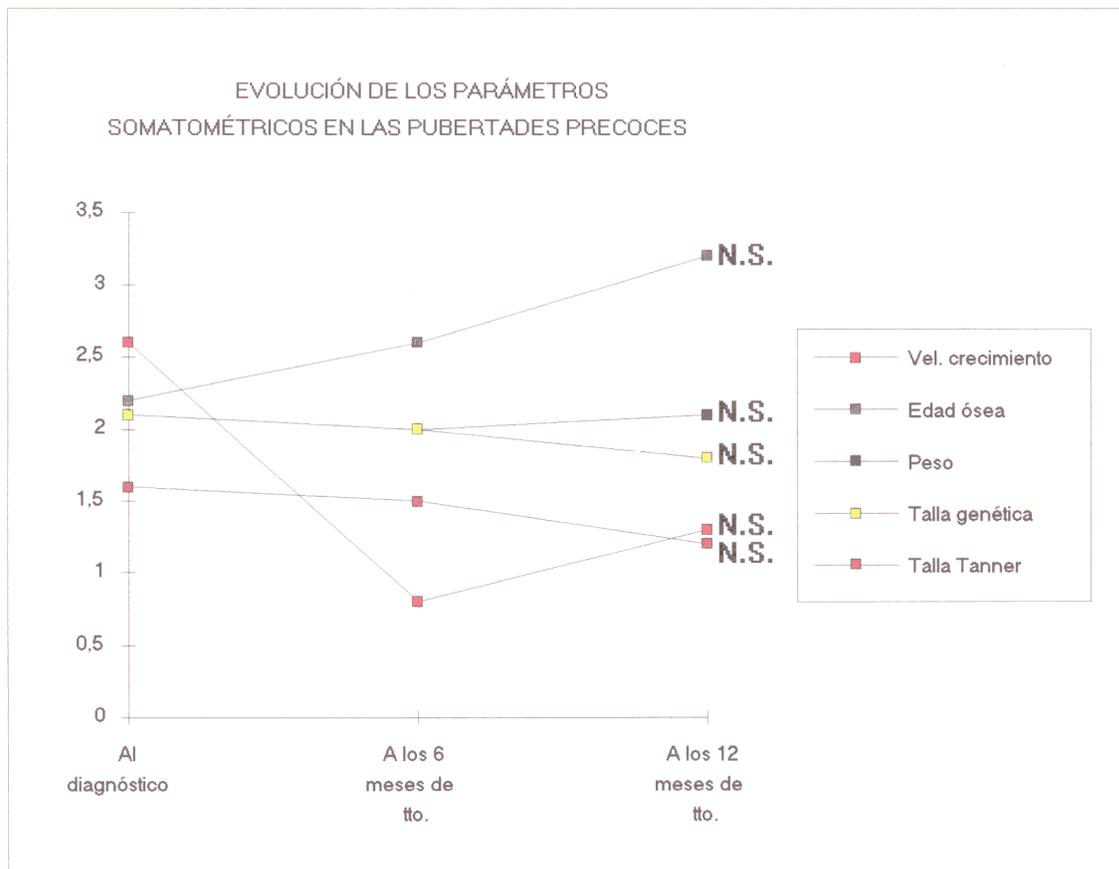
Se analizan los datos de 5 pacientes con pubertad precoz (4 niñas con pubertad precoz idiopática y 1 niño con pubertad precoz secundaria a una testotoxicosis). Las 4 niñas recibieron tratamiento con acetato de ciproterona y análogos de LHRH y el niño fue orquidectomizado.

Cuando aplicamos la prueba de Friedman a los valores obtenidos en U.D.T. de las tallas, el peso, la edad ósea y la velocidad de crecimiento en las pubertades precoces verdaderas al diagnóstico y tras 6 meses y 12 meses de tratamiento no encontramos diferencias significativas. Tabla 47. Gráfica 46.

Tabla 47. Valoración de los datos somatométricos en las pubertades precoces verdaderas.

n = 5	Al diagnóstico	A los 6 meses de tto.	A los 12 meses de tto.		PUBERTAD P.V.
U.D.T.	$\bar{X} \pm D.T.$	$\bar{X} \pm D.T.$	$\bar{X} \pm D.T.$	Friedman	Significación
Talla Tanner	1,6 ± 1,5	1,5 ± 1,4	1,2 ± 1,3	0,47063	N. S.
Talla genética	2,1 ± 1,2	2,0 ± 0,9	1,8 ± 0,3	0,41659	N. S.
Edad ósea	2,2 ± 2,7	2,6 ± 2,3	3,2 ± 1,4	1,1224	N. S.
Peso	2,1 ± 1,4	2,0 ± 0,8	2,1 ± 0,5	0,0222	N. S.
Vel. crecimiento	2,6 ± 3,2	0,8 ± 1,2	1,3 ± 2,4	2,8184	N. S.

Gráfica 46. Evolución de los parámetros somatométricos en las pubertades precoces en tratamiento.



10. EVOLUCIÓN DE LOS VALORES HORMOALES EN LAS PUBERTADES PRECOCES (Estudio al diagnóstico y tras los 6 y los 12 meses de tratamiento).

10.1. ESTRADIOL. DHA-S. D-4 ANDROSTENDIONA. H EN ORINA.

La DHA-S tanto a los 6 meses del tratamiento como a los 12 meses del mismo se mantuvo en cifras que fueron en ascenso y al aplicarle la prueba de Friedman encontramos que este ascenso fue casi significativo ($P < 0,1$) Tabla 48. Gráfica 47.

La testosterona y la D-4 androstendiona no pudieron ser analizados estadísticamente ya que sólo teníamos datos de un solo paciente.

El estradiol no sufrió cambios estadísticamente significativos.

Los valores de la GH urinarios mostraron cambios los cuales fueron estadísticamente casi significativos ($P < 0,1$). Tabla 48.

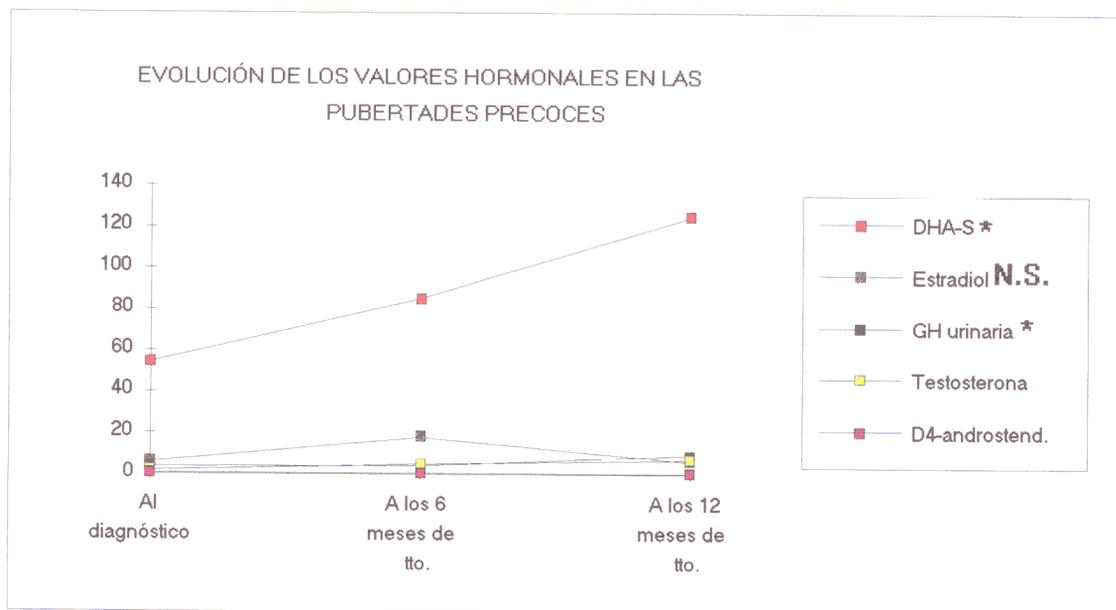
Tabla 48. Valoración de la evolución de los datos hormonales de las pubertades precoces verdaderas en tratamiento.

		Al diagnóstico	A los 6 meses de tto.	A los 12 meses de tto.		PUBERTAD P.V.
	n	$X \pm D.T.$	$X \pm D.T.$	$X \pm D.T.$	Friedman	Significación
Testosterona	1	$1882 \pm 0,0$	$5,1 \pm 0,0$	$0,8 \pm 0,0$		
Estradiol	3	$6,1 \pm 5,3$	$18,0 \pm 26,1$	$6,1 \pm 6,2$	0,48301	N. S.
DHA-S	3	$54,2 \pm 58,9$	$85,2 \pm 82,8$	$124,8 \pm 88,4$	6,75784	$P < 0,1$
D4-androstend.	1	$0,7 \pm 0$	$0,7 \pm 0$	$0,2 \pm 0$		
GH urinaria	3	$3,8 \pm 1,2$	$4,1 \pm 2,4$	$9,4 \pm 5,4$	5,0928	$P < 0,1$

Testosterona: ng/ml. Estradiol: pg/ml. DHA-S: ng/ml. D4-androstendiona: ng/ml.

GH urinaria: ng/ml

Gráfica 47. Evolución de los valores hormonales basales en las pubertades precoces verdaderas en tratamiento.



* $P < 0,1$

N.S.: No significativo

10.2. VALORACIÓN DE LA EVOLUCIÓN DE LA SECRECIÓN DE LA LH ESPONTÁNEA NOCTURNA Y TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH, EN LAS PUBERTADES PRECOCES VERDADERAS.

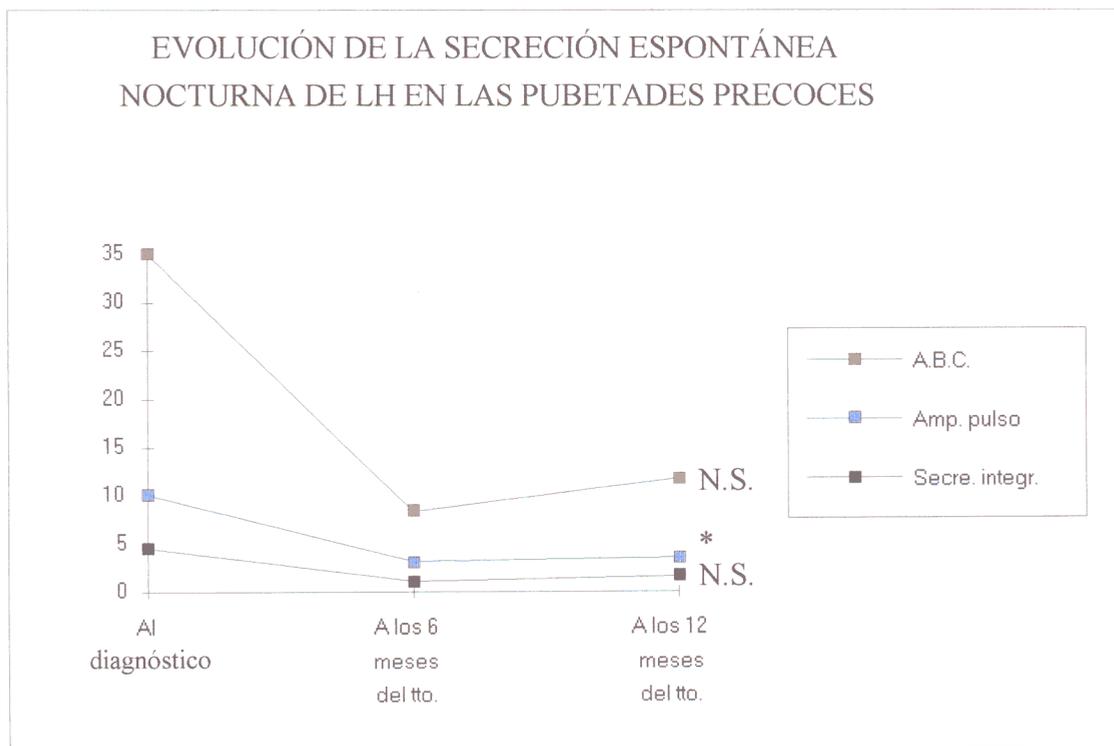
La **amplitud del pulso** de la secreción espontánea nocturna de la LH tras 6 meses de tratamiento sufrió una disminución, manteniéndose baja a los 12 meses del tratamiento, siendo este descenso estadísticamente significativo ($P < 0,05$). Tabla 49.

No encontramos variaciones estadísticamente significativas en la **secreción integrada** y el **área bajo la curva**. Tabla 49. Gráfica 48.

Tabla 49. Valoración de la evolución de la secreción de la LH en las pubertades precoces verdaderas en tratamiento.

LH espon. noct.	Al diagnóstico	A los 6 meses del tto.	A los 12 meses del tto.		PUBERTAD P. V.
n = 4	$\bar{X} \pm D.T.$	$\bar{X} \pm D.T.$	$\bar{X} \pm D.T.$	Friedman	Significación
Amp. pulso	10,1 ± 3,3	3,2 ± 4,3	3,6 ± 3,5	6,37	$P < 0,05$
Secre. integr.	4,6 ± 3,5	1,1 ± 1,2	1,6 ± 2,5	2,1223	N. S.
A.B.C.	35,0 ± 25,5	8,4 ± 9,3	11,8 ± 18,7	2,2375	N. S.
LH tras LHRH	$\bar{X} \pm D.T.$	$\bar{X} \pm D.T.$	$\bar{X} \pm D.T.$	Friedman	Significación
Amp. pulso	36,9 ± 21,6	1,5 ± 1,5	14 ± 18,3	3,6029	$P < 0,1$
Secre. integr.	24,3 ± 13,4	1,0 ± 1,2	6,4 ± 10,4	4,4077	$P < 0,1$
A.B.C.	50,5 ± 27,7	2,1 ± 2,5	13,6 ± 21,4	4,4936	$P < 0,1$

Gráfica 48. Evolución de la secreción espontánea nocturna de la LH en las pubertades precoces verdaderas en tratamiento.

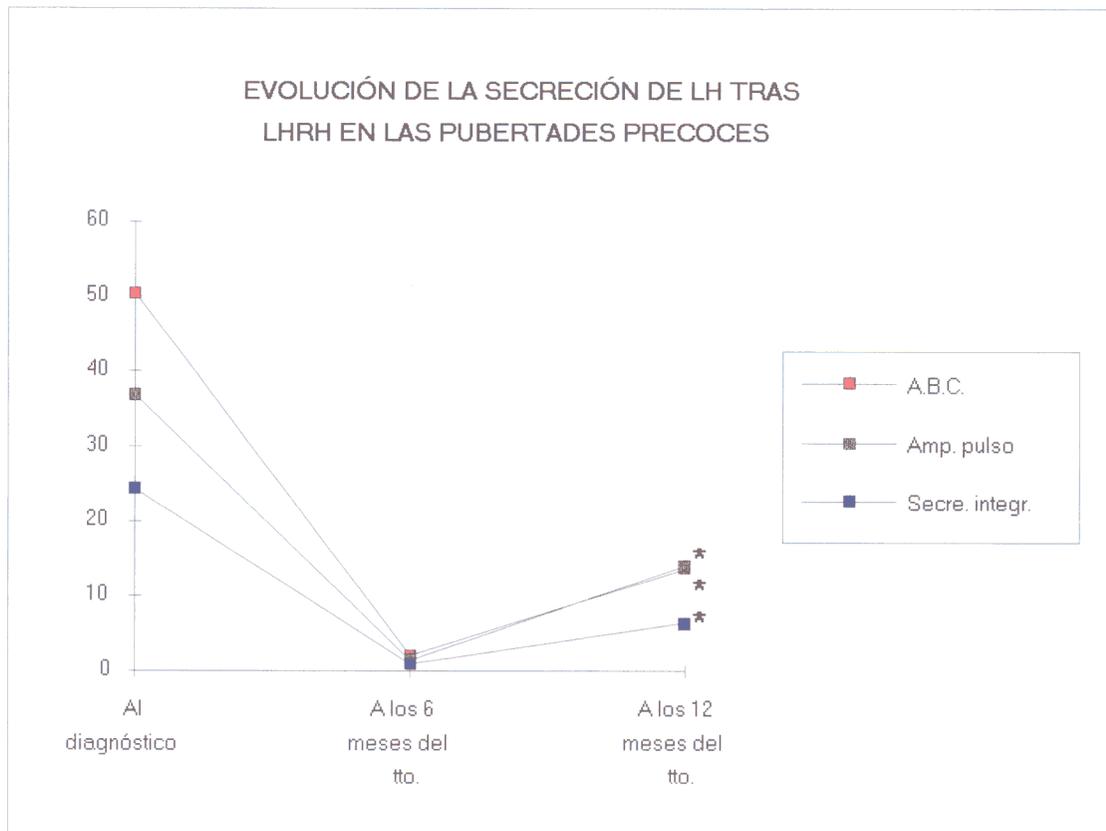


* $P < 0,05$

N.S.: No significativo

En cuanto a la respuesta al estímulo con LHRH la **amplitud del pulso** de la LH disminuyó de forma casi estadísticamente significativa ($P < 0,1$), de igual manera ocurrió con la **secreción integrada** y el **área bajo la curva**. Tabla 49. Gráfica 49.

Gráfica 49. Evolución de la secreción de la LH tras LHRH en las pubertades precoces verdaderas en tratamiento.



* $P < 0,1$

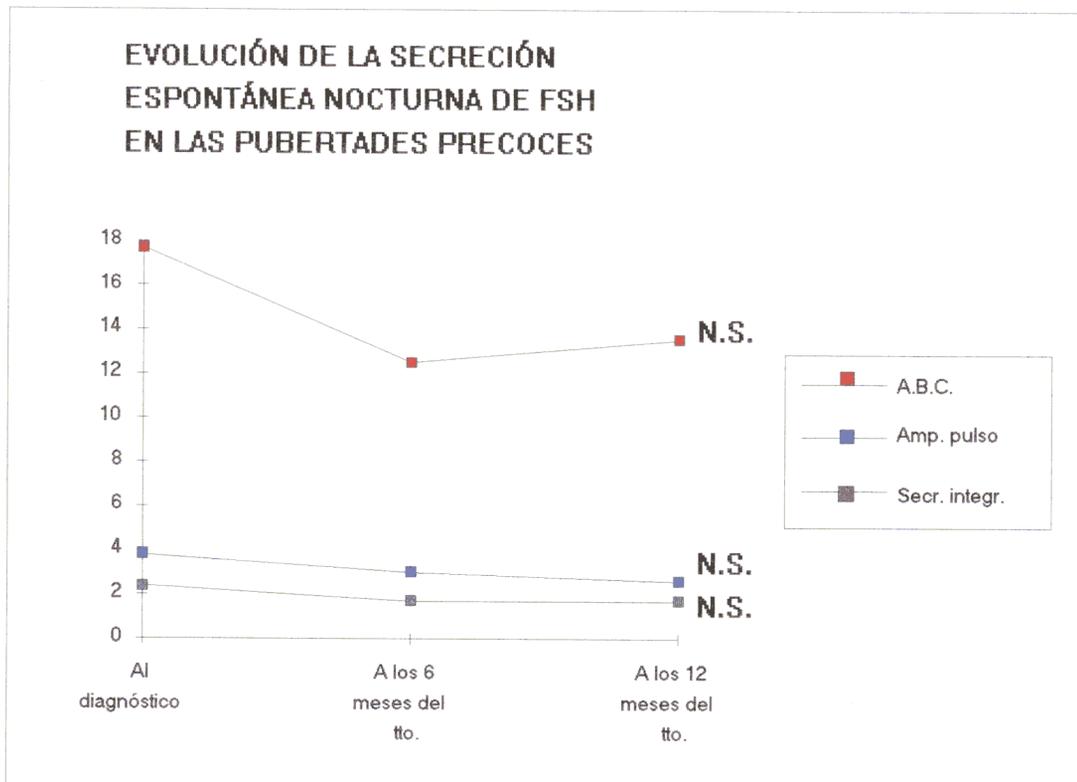
10.3. VALORACIÓN DE LA EVOLUCIÓN DE LA SECRECIÓN DE LA FSH ESPONTÁNEA NOCTURNA Y TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH, EN LAS PUBERTADES PRECOCES VERDADERAS.

La secreción de la FSH tanto de forma espontánea nocturna como tras el estímulo con LHRH en las pubertades precoces verdaderas al diagnóstico, a los 6 meses y a los 12 meses del tratamiento, apenas sufrió cambios; al analizar estos datos mediante la prueba de Friedman no encontramos diferencias estadísticamente significativas. Tabla 50.

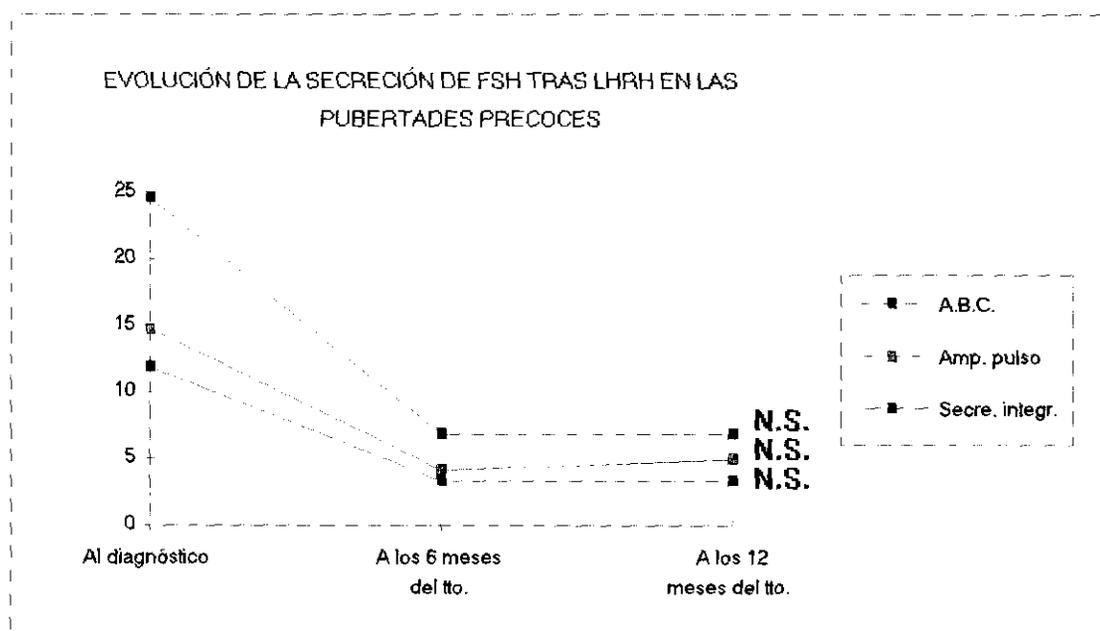
Tabla 50. Valoración de la evolución de la secreción de la FSH en las pubertades precoces verdaderas en tratamiento.

FSH espon. noct.	Al diagnóstico	A los 6 meses del tto.	A los 12 meses del tto.		PUBERTAD P. V.
n = 4	X ± D.T.	X ± D.T.	X ± D.T.	Friedman	Significación
Amp. pulso	3,8 ± 1,1	3,0 ± 2,9	2,6 ± 1,4	0,4594	N. S.
Secre. integr.	2,4 ± 1,0	1,7 ± 1,6	1,7 ± 1,3	0,4818	N. S.
A.B.C.	17,7 ± 8,1	12,5 ± 12,3	13,5 ± 9,4	0,3804	N. S.
FSH tras LHRH	Al diagnóstico	A los 6 meses del tto.	A los 12 meses del tto.		Significación
Amp. pulso	14,8 ± 9,5	4,1 ± 4,4	4,9 ± 5,1	2,8211	N. S.
Secre. integr.	11,9 ± 7,8	3,3 ± 3,4	3,3 ± 3,8	2,7775	N. S.
A.B.C.	24,6 ± 16,2	6,8 ± 7,0	6,8 ± 7,8	2,8303	N. S.

Gráfica 50. Evolución de la secreción espontánea nocturna de la FSH en las pubertades precoces verdaderas en tratamiento.



Gráfica 51. Evolución de la secreción de la FSH tras LHRH en las pubertades precoces verdaderas en tratamiento.



10.4. VALORACIÓN DE LA EVOLUCIÓN DE LA SECRECIÓN DE LA GH ESPONTÁNEA NOCTURNA, EN LAS PUBERTADES PRECOCES VERDADERAS.

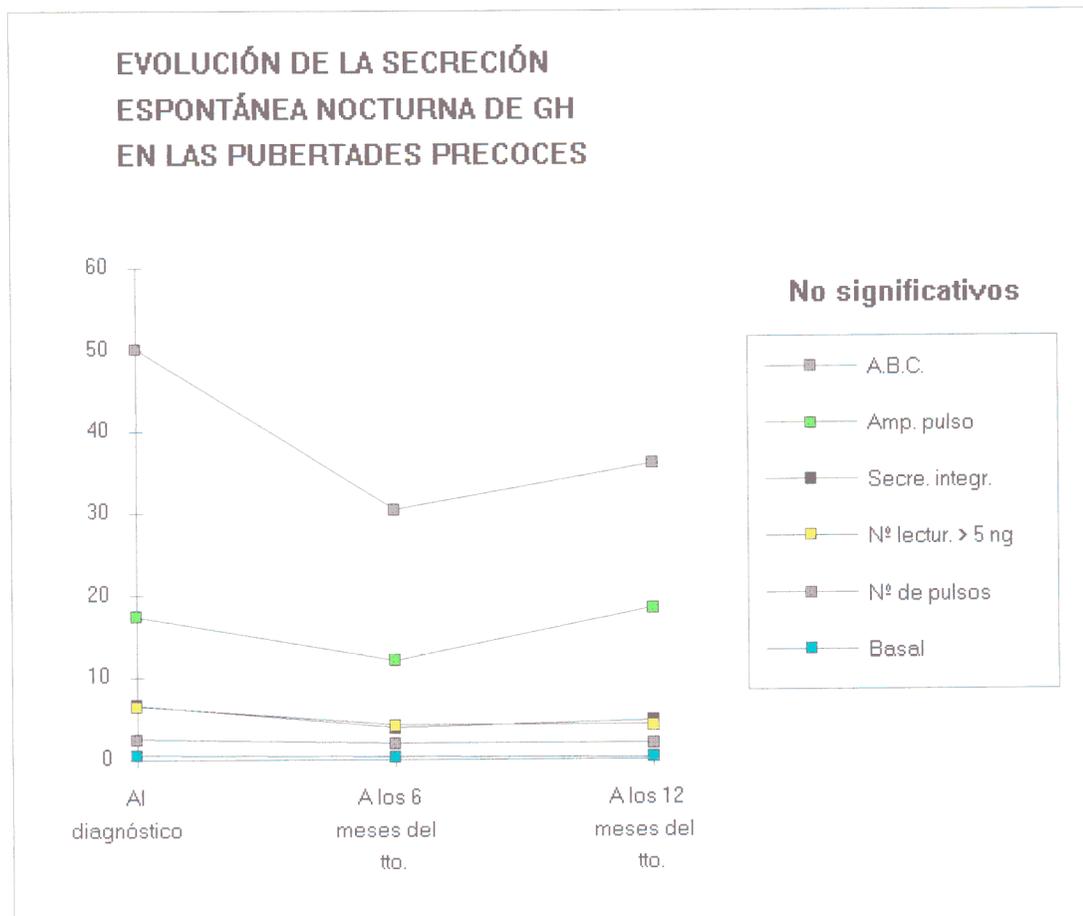
No encontramos cambios significativos en la secreción espontánea nocturna de la GH en las pubertades precoces verdaderas que estaban siendo tratadas. Tabla 51. Gráfica 52.

El estudio evolutivo de la secreción de la GH tras GHRH en las pubertades precoces en tratamiento no pudo ser realizado por motivos técnicos.

Tabla 51. Valoración de la evolución de la secreción de la GH en las pubertades precoces verdaderas en tratamiento.

GH espon. noct.	Al diagnóstico	A los 6 meses del tto.	A los 12 meses del tto.		PUBERTAD P. V.
n = 4	X ± D.T.	X ± D.T.	X ± D.T.	Friedman	Significación
Basal	0,6 ± 0,6	0,4 ± 0,2	0,3 ± 0,3	1,1065	N. S.
Amp. pulso	17,4 ± 7,9	12,0 ± 7,7	18,5 ± 15,2	0,9634	N. S.
Nº lectur. > 5 ng	6,5 ± 4,1	4,2 ± 3,1	4,2 ± 3,0	0,78135	N. S.
Secre. integr.	6,6 ± 4,7	3,9 ± 2,2	4,7 ± 3,1	1,8755	N. S.
A.B.C.	50,2 ± 29,9	30,5 ± 17,5	36,0 ± 24,6	1,7764	N. S.
Nº de pulsos	2,5 ± 0,6	2,0 ± 1,4	2,0 ± 0,8	1	N. S.

Gráfica 52. Evolución de la secreción espontánea nocturna de la GH en las pubertades precoces verdaderas en tratamiento.



11. ESTUDIO DE LA GH EN ORINA.

Se analizó la hormona del crecimiento (GH) en 273 muestras de orina que pertenecían a 160 niños y 113 niñas (sanos como población control) con edades comprendidas entre 5,97 - 18,18 años y en 19 pacientes con adelanto puberal con edades comprendidas entre 4,4 - 8,9 años. Se recogió la primera orina emitida por la mañana, correspondiente al volumen urinario producido por la noche (ml/10 horas).

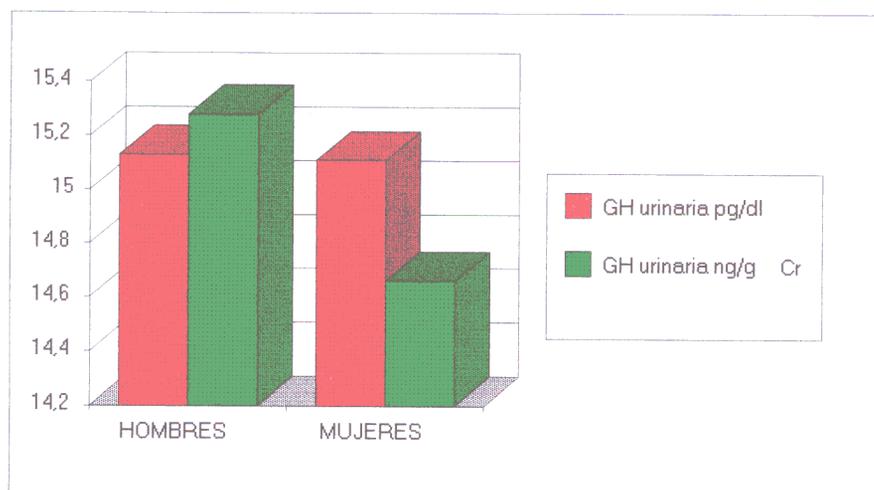
11.1. GH URINARIA EN LA POBLACIÓN CONTROL.

Los valores medios de la GH urinaria según los **sexos** fueron en los niños de $15,13 \pm 10,48$ pg/dl y en las niñas de $15,11 \pm 10,33$ pg/dl. Cuando analizamos la GH en orina en función de la creatinina los valores de la GH urinaria fueron de $15,28 \pm 21,01$ ng/g Cr en los niños y de $14,66 \pm 7,74$ ng/g Cr en las niñas.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los dos sexos. Tabla 52.

Tabla 52. GH urinaria. Relación con el sexo.

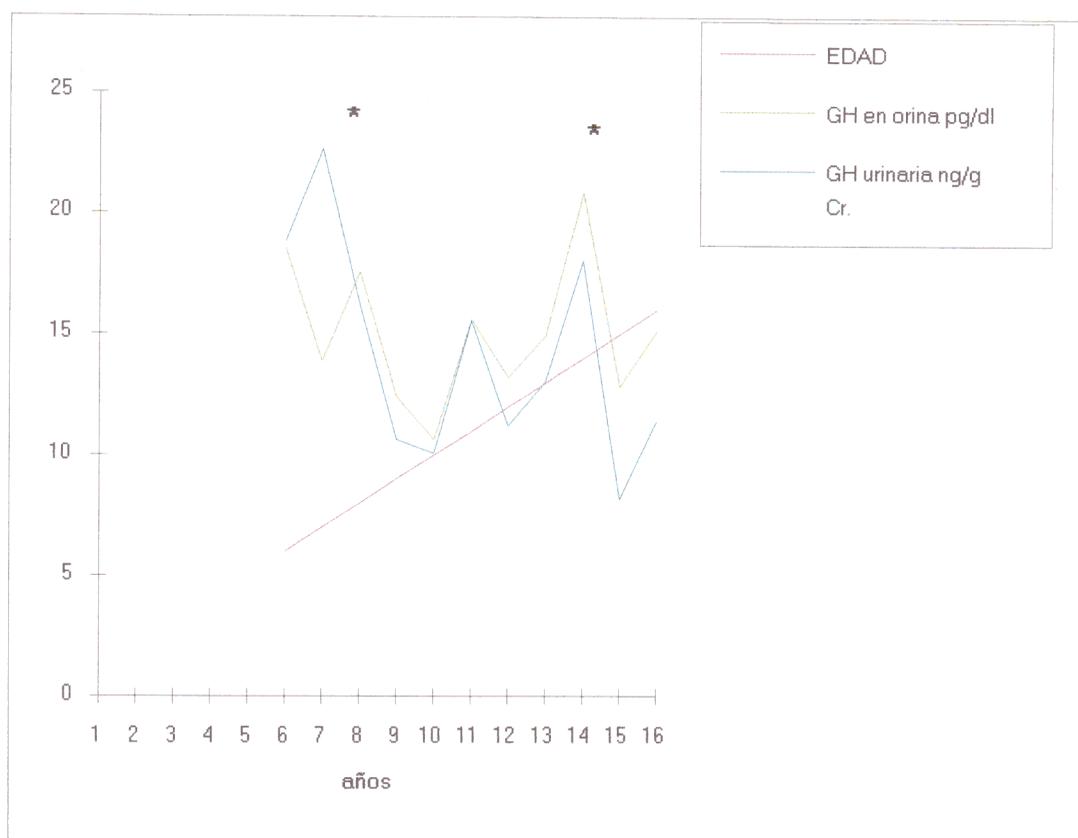
SEXO	Nº	GH en orina pg/dl X ± D.T. [m - M]	Nº	Cr. en orina g/l X ± D.T. [m - M]	Nº	GH urinaria ng/g Cr. X ± D.T. [m - M]
NIÑOS	160	15,13 ± 10,48 [0,14 - 56,07]	132	1,07 ± 0,40 [0,38 - 2,16]	132	15,28 ± 21,01 [0,15 - 40,00]
NIÑAS	113	15,11 ± 10,33 [0,47 - 62,99]	91	1,11 ± 0,42 [0,51 - 2,49]	91	14,66 ± 7,74 [0,41 - 34,92]
T student		0,0129		-0,7217		0,311
Significación		N. S.		N. S.		N. S.

Gráfica 53. GH urinaria en relación con el sexo.

Al analizar la GH urinaria en relación con la **edad** apreciamos que a los 6 años el valor medio de GH en la orina fue alto ($18,51 \pm 8,03$ pg/dl) al igual que ocurría a los 14 años ($20,86 \pm 14,17$ pg/dl). El valor más bajo lo encontramos a los 10 años ($10,67 \pm 7,25$ pg/dl), este descenso fue estadísticamente significativo ($P < 0,001$) (t Student 3,8218). Tabla 53. Gráfica 54.

Tabla 53. GH urinaria. Relación con la edad.

EDAD	Nº	GH en orina pg/dl	Nº	Cr. en orina g/l	Nº	GH urinaria ng/g Cr.
		$\bar{X} \pm D.T.$		$\bar{X} \pm D.T.$		$\bar{X} \pm D.T.$
6 años	29	$18,51 \pm 8,03$	29	$1,03 \pm 0,29$	29	$18,85 \pm 7,77$
7 años	35	$13,89 \pm 7,11$	33	$0,91 \pm 0,27$	33	$22,65 \pm 38,78$
8 años	23	$17,54 \pm 9,87$	20	$1,14 \pm 0,43$	20	$16,22 \pm 8,74$
9 años	34	$12,43 \pm 10,28$	29	$1,03 \pm 0,29$	29	$10,68 \pm 7,42$
10 años	27	$10,67 \pm 7,25$	23	$0,96 \pm 0,36$	23	$10,08 \pm 6,23$
11 años	29	$15,60 \pm 13,23$	21	$0,97 \pm 0,38$	21	$15,56 \pm 9,24$
12 años	21	$13,21 \pm 7,54$	18	$1,20 \pm 0,45$	18	$11,23 \pm 5,60$
13 años	19	$14,95 \pm 11,14$	13	$1,12 \pm 0,27$	13	$13,05 \pm 7,91$
14 años	21	$20,86 \pm 14,17$	8	$1,22 \pm 0,50$	8	$18,05 \pm 12,36$
15 años	8	$12,86 \pm 7,30$	5	$1,17 \pm 0,51$	5	$8,17 \pm 7,77$
16 años	13	$15,14 \pm 8,46$	10	$1,61 \pm 0,42$	10	$11,43 \pm 6,11$

Gráfica 54. GH urinaria / Creatinina urinaria. Relación con la edad.

* P < 0,001

Cuando la GH urinaria fue analizada en función de la creatinina urinaria los valores más altos fueron encontrados entre los 6 y 7 años ($18,85 \pm 7,77$ ng/g Cr y $22,65 \pm 38,78$ ng/g Cr respectivamente) y a los 14 años ($18,05 \pm 12,36$ ng/g Cr); mientras que a los 10 años la GH urinaria fue baja ($10,08 \pm 6,23$ ng/g Cr), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($P < 0,001$). Tabla 53 y Gráfica 54.

La GH urinaria en comparación con los **estadios puberales** de Tanner fue más alta en el estadio 3 de Tanner ($20,65 \pm 13,14$ pg/dl). En el estadio 2 de Tanner el valor medio de la GH urinaria fue bajo ($12,23 \pm 8,97$ pg/dl), este descenso, encontrado al inicio de la pubertad en nuestra población, fue estadísticamente significativo ($P < 0,01$) cuando lo comparamos con el estadio de Tanner 3 y casi significativo ($P < 0,1$) en relación con el estadio Tanner 4.

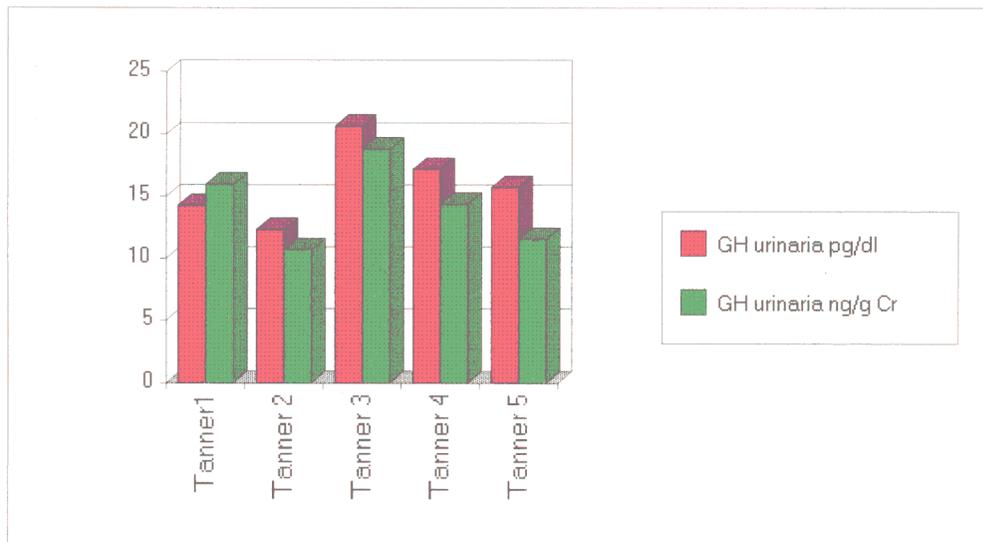
Un comportamiento similar fue apreciado al analizar la GH urinaria en función con la creatinina urinaria. Tablas 54 y 55. Gráfica 55.

Tabla 54. GH urinaria. Relación con el estadio puberal.

ESTADIO PUBERAL	Nº	GH en orina pg/dl	Nº	Cr. en orina g/l	Nº	GH urinaria ng/g Cr.
		X ± D.T. [m - M]		X ± D.T. [m - M]		X ± D.T. [m - M]
Tanner 1	151	14,29 ± 8,96 [0,14 - 56,07]	139	1,02 ± 0,35 [0,38 - 2,16]	139	15,97 ± 20,41 [0,15 - 38,76]
Tanner 2	41	12,23 ± 8,97 [2,26 - 53,94]	32	1,04 ± 0,34 [0,45 - 0,65]	32	10,70 ± 5,96 [0,54 - 25,18]
Tanner 3	27	20,65 ± 13,14 [3,87 - 59,15]	15	1,10 ± 0,35 [0,66 - 1,68]	15	18,81 ± 11,37 [5,57 - 40,00]
Tanner 4	39	17,21 ± 13,60 [0,07 - 62,99]	28	1,33 ± 0,57 [0,54 - 2,43]	28	14,38 ± 7,25 [4,10 - 18,52]
Tanner 5	15	15,74 ± 9,32 [4,89 - 36,24]	9	1,49 ± 0,55 [0,58 - 2,37]	9	11,55 ± 6,85 [3,62 - 23,08]

Tabla 55. Valoración de la GH urinaria en relación con el estadio puberal.

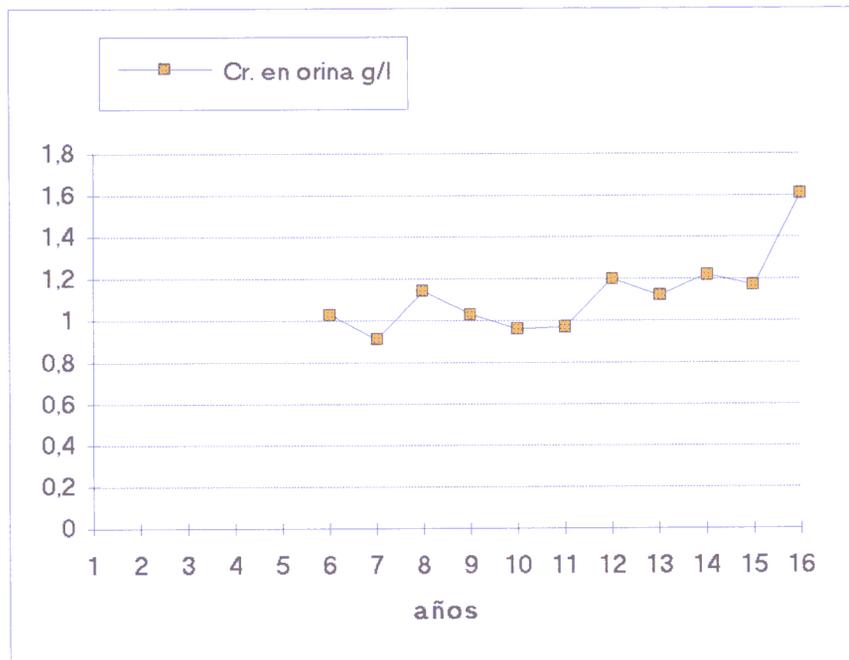
	Est. puberal 2	Est. puberal 4	T Student	Significación
GH en orina pg/dl	12,23 ± 8,97	17,21 ± 13,60	-1,8828	P < 0,1
GH urinaria ng/g Cr	10,70 ± 5,96	14,38 ± 7,25	-2,1548	P < 0,05
Cr. en orina g/l	1,04 ± 0,34	1,33 ± 0,57	-2,2759	P < 0,05
	Est. puberal 2	Est. puberal 3	T Student	Significación
GH en orina pg/dl	12,23 ± 8,97	20,65 ± 13,14	-2,8761	P < 0,01
GH urinaria ng/g Cr	10,70 ± 5,96	18,81 ± 11,37	-2,5976	P < 0,05
Cr. en orina g/l	1,04 ± 0,34	1,10 ± 0,35	-0,5229	N.S.

Gráfica 55. GH urinaria en relación con los estadios puberales.

En la excreción de la GH urinaria la filtración glomerular juega un papel importante por ello se recomienda analizar la creatinina urinaria y la GH en función de la misma.

Los valores medios de la *creatinina urinaria* según los **sexos** fueron para los niños de $1,07 \pm 0,40$ g/l y para las niñas de $1,11 \pm 0,42$ g/l. No había diferencias significativas entre los dos sexos. Tabla 52.

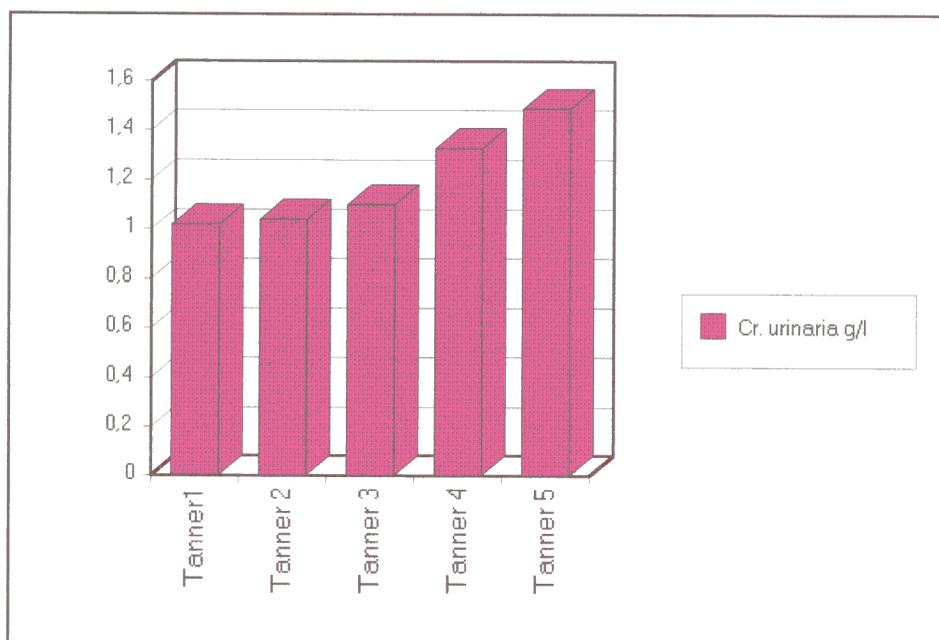
La creatinina en relación con la **edad** fue más baja entre los 10 y 11 años ($0,96 \pm 0,36$ g/l y $0,97 \pm 0,38$ g/l) y a partir de los 12 años es cuando comienza a aumentar ($1,20 \pm 0,45$ g/l) hasta llegar a $1,61 \pm 0,42$ g/l a los 16 años. Tabla 53. Gráfica 56.

Gráfica 56. Creatinina urinaria. Relación con la edad.

Conforme avanzan los **estadios puberales** la creatinina va aumentando, así pasa de $1,10 \pm 0,35$ g/l (estadio 3) a $1,49 \pm 0,55$ g/l (estadio 5). Si comparamos la creatinina urinaria prepuberal (estadio 1) ($1,02 \pm 0,35$ g/l) con la creatinina urinaria puberal (estadio 5) ($1,49 \pm 0,55$ g/l) encontramos diferencias significativas ($P < 0,05$). Tabla 56. Gráfica 57.

Tabla 56. Valoración de la GH urinaria en relación con el estadio puberal.

	Est. puberal 1	Est. puberal 4	T Student	Significación
GH en orina pg/dl	$14,29 \pm 8,96$	$17,21 \pm 13,60$	-1,2699	N.S.
GH urinaria ng/g Cr	$15,97 \pm 20,41$	$14,38 \pm 7,25$	0,7218	N.S.
Cr. en orina g/l	$1,02 \pm 0,35$	$1,33 \pm 0,57$	-2,7713	$P < 0,01$
	Est. puberal 1	Est. puberal 5	T Student	Significación
GH en orina pg/dl	$14,29 \pm 8,96$	$15,74 \pm 20,41$	-0,5966	N.S.
GH urinaria ng/g Cr	$15,97 \pm 20,41$	$11,55 \pm 6,85$	1,5445	N.S.
Cr. en orina g/l	$1,02 \pm 0,35$	$1,49 \pm 0,55$	-2,5396	$P < 0,05$

Gráfica 57. Creatinina urinaria. Relación con los estadios puberales.

En las tablas 57 y 58 se recogen los valores obtenidos de la GH urinaria en las situaciones clínicas de adelanto puberal en relación con la edad y con el estadio puberal respectivamente.

Tabla 57. GH urinaria en situaciones clínicas de adelanto puberal en relación con la edad.

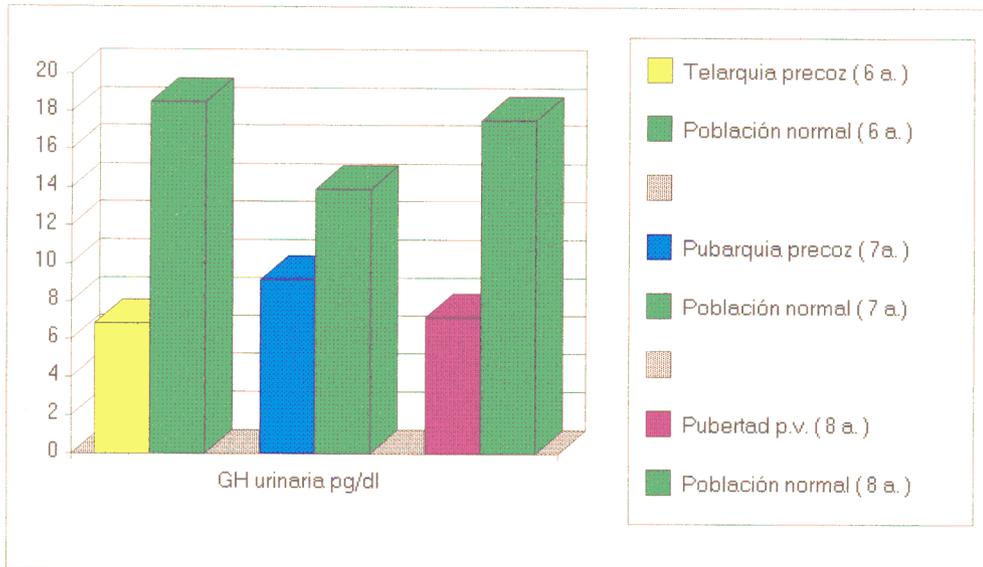
	GH urinaria pg/dl
Telarquia precoz (6 a.)	6,85 ± 7,10
Pubarquia precoz (7a.)	9,16 ± 5,80
Pubertad p.v. (8 a.)	7,17 ± 6,80
Población normal (6 a.)	18,51 ± 8,03
Población normal (7 a.)	13,89 ± 7,11
Población normal (8 a.)	17,54 ± 9,87

Tabla 58. GH urinaria en situaciones clínicas de adelanto puberal en relación el estadio puberal.

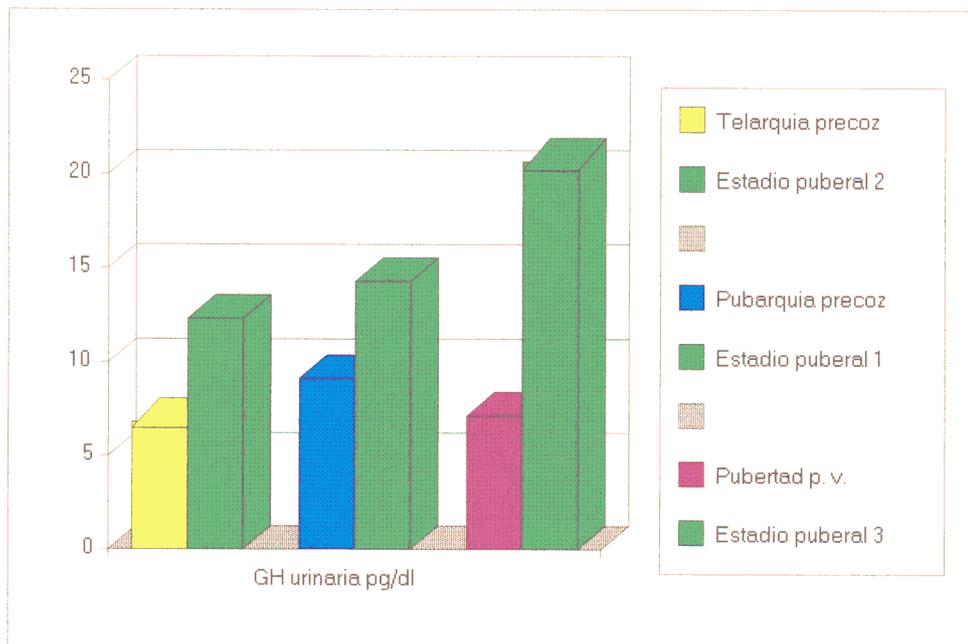
	GH urinaria pg/dl
Telarquia precoz	6,85 ± 7,10
Pubarquia precoz	9,16 ± 5,80
Pubertad p.v.	7,17 ± 6,80
Estadio puberal 1	14,29 ± 8,96
Estadio puberal 2	12,33 ± 8,97
Estadio puberal 3	20,65 ± 13,14

Los valores medios de la GH urinaria en las situaciones clínicas de adelanto puberal en nuestros pacientes han resultado más bajos que los que correspondían a los niños normales a igual edad e igual estadio puberal. Gráficas 58 y 59.

Gráfica 58. GH en orina en situaciones clínicas de adelanto puberal en relación con la edad.



Gráfica 59. GH en orina en situaciones clínicas de adelanto puberal en relación con el estadio puberal.



DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

Como ya se ha expuesto en la introducción de este trabajo, la pubertad fisiológica comienza cuando se produce una liberación pulsátil de LHRH la cual induce el aumento de los niveles de gonadotropinas (LH y FSH). Las gonadotropinas intervienen en la esteroidogénesis y gametogénesis gonadal, así como en el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios.

Ocasionalmente estos caracteres sexuales secundarios (vello púbico, desarrollo mamario) pueden aparecer de forma aislada (telarquia, pubarquia) o ser el inicio de una pubertad precoz (antes de los 8 años en las niñas y de los 9 en los niños), es importante, establecer el diagnóstico diferencial entre estas situaciones clínicas, ya que en la pubertad precoz se produce una aceleración de la maduración ósea, condicionando el cierre prematuro de los cartilagos de crecimiento y obteniéndose una talla final baja, hechos que no ocurren en la telarquia precoz y en la pubarquia precoz (1, 45, 285).

En nuestro trabajo hemos estudiado a 19 pacientes que debutaron con precocidad en la presentación de los caracteres sexuales secundarios, estos pacientes fueron incluidos en un protocolo de estudio en el que se analizaron parámetros antropométricos, radiológicos, ecográficos y hormonales, con el objeto de poder dilucidar cuáles se comportaron como pubertades precoces verdaderas o como formas aisladas de telarquia precoz o de pubarquia precoz, y

qué criterios pueden ser más valiosos a la hora de diferenciar dichas situaciones clínicas.

A. SITUACIONES CLÍNICAS DE ADELANTO PUBERAL: PUBERTAD PRECOZ VERDADERA, TELARQUIA PRECOZ Y PUBARQUIA PRECOZ . ESTUDIO COMPARATIVO.

1. DATOS ANTROPOMÉTRICOS-RADIOLÓGICOS.

Durante la pubertad se producen cambios importantes en la estructura, forma y composición corporal. La talla y el peso experimentan un incremento, la velocidad de crecimiento aumenta y se produce una aceleración en la maduración ósea (70, 162).

Nosotros hemos comparado las **tallas**, los **pesos** y las **edades óseas** de los pacientes de nuestro estudio (telarquia precoz, pubarquia precoz y pubertad precoz verdadera) que tenían en el momento de ser incluidos en este trabajo, y no hemos podido apreciar diferencias significativas de estos parámetros entre los tres grupos. Sin embargo, coincidiendo con otros autores (104), lo que sí encontramos fue que en las niñas con pubertad precoz verdadera la **velocidad de crecimiento** fue mayor que en los otros dos grupos. La velocidad de crecimiento en nuestras pubertades precoces estaban en rangos puberales mientras que en las pubarquias precoces en rangos prepuberales.

Podríamos decir que la velocidad de crecimiento acelerada podría ser un dato discriminatorio entre una pubarquia como primer signo de una pubertad precoz verdadera y una pubarquia precoz simple, sin embargo, según los datos obtenidos en nuestro estudio las telarquias precoces tenían una velocidad de crecimiento que no presentaba diferencias estadísticamente significativas con la

velocidad de crecimiento de las pubertades precoces verdaderas, por ello en el caso de una telarquía la velocidad de crecimiento no podría ser discriminatoria.

La edad ósea estaba más avanzada en las pubertades precoces verdaderas, que en las telarquias precoces y que en las pubertades precoces, pero este avance no fue significativo.

2. ECOGRAFÍA PÉLVICA.

2.1. LONGITUD UTERINA.

La ecografía pélvica constituye un examen inocuo e indoloro que permite visualizar los órganos pélvicos evitando la irradiación de las gónadas. Diversos autores (94, 95, 97, 99), tras realizar estudios ecográficos pélvicos, han apreciado que el volumen uterino se mantiene estable en los primeros años de la vida y aumenta lenta y gradualmente de los 7 a los 10 años y, después lo hace rápidamente al iniciarse la pubertad (94, 95, 97). Al mismo tiempo se ha podido comprobar que el crecimiento uterino es uno de los primeros signos de inicio puberal en las niñas incluso anterior al incremento mamario (95, 97, 99).

SALARDI (99) después de estudiar a 209 niñas, entre los 6 meses y los 16 años de edad, concluye que tanto las 40 niñas con telarquía precoz como las 31 que presentaban pubarquia precoz tenían un volumen uterino semejante al de las niñas control de su edad sin inicio puberal, mientras que las 23 que tenían pubertad precoz verdadera presentaban un volumen uterino significativamente mayor ($P < 0,05$) que el grupo control.

Para ARRIGO (94), quien estudió a 15 niñas con edades comprendidas entre los 9 meses y los 7 años, las 7 niñas con pubertad precoz verdadera tenían un volumen uterino significativamente mayor ($P < 0,01$) que las otras 8 con telarquia precoz.

En nuestro estudio sólo analizamos la **longitud uterina** ecográfica, ya que sólo disponíamos de este dato. Las niñas con pubertad precoz verdadera ($4,0 \pm 0,7$ cm) y con telarquia precoz ($3,3 \pm 0,4$ cm), tenían una longitud uterina significativamente mayor ($P < 0,01$ y $P < 0,05$) en relación con las niñas que presentaban pubarquia precoz ($2,6 \pm 0,5$ cm). Pensamos, al igual que otros autores (94, 99), que dicha diferencia podría ser atribuida al influjo estrogénico sobre el útero, pues tanto nuestras pacientes con pubertad precoz verdadera ($9,9 \pm 8,9$ pg/ml) como las que tenían telarquia precoz ($14,0 \pm 13,7$ pg/ml) presentaban niveles de estrógenos mayores que las pubarquias precoces ($3,9 \pm 5,2$ pg/ml), ahora bien estas diferencias no fueron significativas; dichos valores coincidían con cifras de estradiol que corresponden al estadio I de Tanner (286).

Para LIPPEL (97) la longitud media del útero prepuberal sería de 2,8 cm, mientras que un útero puberal puede llegar a medir 6,7 cm de largo.

Basándonos en nuestro estudio consideramos que el seguimiento ecográfico uterino en las pacientes con adelanto en la presentación de los caracteres sexuales secundarios nos puede ayudar a diferenciar si estamos ante una adrenergia precoz simple o una pubertad precoz verdadera. Sin embargo, parece resultar más difícil diferenciar, ecográficamente, las telarquias simples de las pubertades precoces verdaderas dado que en las telarquias simples se aprecia un influjo estrogénico no sólo sobre el tejido mamario, sino también sobre el tejido uterino, haciendo que éste aumente de tamaño.

2.2. VOLUMEN OVÁRICO.

El 9% de las niñas menores de 6 años presentan ovarios con quistes foliculares (144), la mayoría de estos quistes regresan espontáneamente (287). Al llegar a la pubertad, los ovarios sufren un aumento de tamaño que es debido al aumento del tamaño de algunos folículos y a la proliferación del estroma ovárico (288).

En el estudio de ARRIGO (94) el volumen de los ovarios en las niñas con pubertad precoz verdadera también fue significativamente mayor ($P < 0,001$) que el de las telarquias precoces.

Algunas niñas con pubarquia precoz presentan quistes foliculares ováricos que pueden estar relacionados con las elevadas concentraciones de andrógenos (289).

Los ovarios de nuestras pacientes con pubertad precoz verdadera (O.D.: $1,8 \pm 0,4$ ml / O.I.: $1,8 \pm 0,7$ ml) y los de las que tenían telarquia precoz (O.D.: $2,1 \pm 1,1$ ml / O.I.: $2,5 \pm 2,3$ ml) presentaban tamaños similares a las niñas puberales ($2,78 \pm 1,52$ ml) (99), mientras que las pubarquias precoces (O.D.: $0,7 \pm 0,7$ ml / O.I.: $0,7 \pm 0,3$ ml) tenían ovarios prepuberales ($1,77 \pm 0,92$ ml) (99). Sin embargo, al comparar los tamaños ováricos entre los tres grupos no encontramos diferencias estadísticamente significativas.

Y aunque no encontramos diferencias significativas si apreciamos un mayor tamaño en los ovarios de nuestras pacientes con telarquia precoz ($2,1 \pm 1,1$ ml) que en las pubertades precoces verdaderas ($1,8 \pm 0,4$ ml), ello podría ser explicado por la hipótesis que sostienen algunos autores (99, 290, 291) que hace referencia a la existencia de una activación parcial del eje hipófisis-ovario en

estas niñas y a la presencia de quistes foliculares. Según los trabajos publicados por FEEDME y SALARDI (99, 206), es frecuente encontrar ovarios con quistes foliculares en niñas con telarquia precoz. Para estos autores la presencia de múltiples quistes ováricos podría ser interpretada como una respuesta del ovario a una secreción pulsátil de gonadotropinas (99, 291).

Algunos estudios sugieren que los niveles bajos de secreción de gonadotropinas con predominio de la FSH pueden ser suficientes para estimular el crecimiento ovárico (288, 289).

En ocasiones resulta difícil realizar el diagnóstico diferencial entre las pubertades precoces verdaderas y las telarquias, debido al incremento del volumen ovárico que presentan éstas últimas (99), no obstante es importante realizar el seguimiento de estas pacientes, ya que el volumen ovárico puede disminuir debido a una regresión espontánea de los quistes foliculares ováricos (99).

En resumen, desde el punto de vista ecográfico parece ser más importante la longitud uterina que el volumen ovárico, para diferenciar dichas situaciones clínicas de adelanto puberal, ya que el volumen ovárico puede estar influido por la presencia de quistes foliculares.

3. DATOS HORMONALES.

3.1. ESTRADIOL.

Al iniciarse la pubertad la concentración plasmática de estrógenos comienza a incrementarse y aunque en ocasiones resulte difícil su cuantificación,

JENNER (200) en 1972, a través del método de radioinmunoensayo empleando una alta especificidad, estudia a 22 niñas prepúberes y a 76 púberes, 12 con pubertad precoz verdadera, 6 con telarquia precoz y 1 con pubarquia precoz, apreciando que los niveles de estradiol iban aumentando en relación directa conforme progresaba la edad y avanzaban los estadios puberales. Así los niveles de estradiol en las niñas prepúberes, estadio 1 de Tanner, fueron menores de 7 pg/ml. El 60% de las niñas con estadio 2 tenían niveles mayores de 7 pg/ml con una media de 13 pg/ml.

Hay investigaciones en las que se demuestran que en las pacientes con telarquia precoz se puede encontrar concentraciones significativamente altas de estradiol plasmático, sin embargo, en algunas pacientes no se ha podido correlacionar los niveles estrogénicos con el desarrollo mamario, ya que los niveles de estrógenos en algunas telarquias precoces no están elevados (200).

Para algunos autores la precocidad sexual, en el caso de las telarquias precoces, puede ser atribuida a una secreción transitoria de estrógenos por parte de los quistes foliculares. La FSH provocaría el crecimiento del folículo ovárico, jugando así un papel importante en la secreción ovárica de los estrógenos, preparando a dichos folículos para la acción de la LH (44, 67, 135, 200, 243).

Otros autores no encontraron niveles elevados de estrógenos a pesar de que las niñas presentaron efectos clínicos de estrogenización como puede ocurrir en algunos casos de pubarquia precoz con múltiples quistes ováricos (135).

En nuestras pacientes con telarquia precoz los niveles de **estradiol** ($14,0 \pm 13,7$ pg/ml) fueron relativamente más altos que en las pubertades precoces verdaderas ($9,9 \pm 8,6$ pg/ml) y aunque los valores del estradiol en las pubarquias

precoces ($3,96 \pm 5,20$ pg/ml) se encontraban en rangos prepúberes no encontramos diferencias significativas entre los tres grupos. Creemos que unos valores hormonales de estrógenos basados en una sola determinación sanguínea no pueden ser utilizados como argumento para diferenciar las situaciones de adelanto puberal de las que nos estamos ocupando.

3.2. DHA-S Y DELTA 4-ANDROSTENDIONA.

El aumento de la DHA-S es un reflejo de la maduración suprarrenal, comienza a la edad de 7 años, precediendo a cualquier cambio en la secreción de gonadotropinas, y se acelera en el curso de la pubertad (1).

En los niños que presentan pubarquia o adrenarquia precoz los niveles de DHA-S están elevados y son similares a los de los niños de mayor edad con igual estadio puberal (1).

En nuestros resultados pudimos apreciar cómo en las pubarquias precoces ($81,18 \pm 19,47$ ng/ml) los niveles basales de **DHA-S** fueron significativamente ($P < 0,05$) más elevados que en las telarquias precoces ($34,90 \pm 29,59$ ng/ml), sin embargo no existía diferencia significativa con las pubertades precoces verdaderas ($46,72 \pm 46,05$ ng/ml), ello podría ser explicado porque en todas nuestras pacientes con pubertad precoz verdadera también existía adrenarquia.

En cuanto a la **Delta-4 androstendiona** los niveles plasmáticos fueron similares en los tres grupos estudiados.

Así pues, podríamos decir que los niveles de DHA-S son discriminatorios en el caso de una telarquia precoz simple, sin embargo, sí podría haber dudas

diagnósticas entre una adrenaquia simple y una adrenaquia como primer signo externo de una pubertad precoz verdadera.

3.3. ANÁLISIS DE LA SECRECIÓN ESPONTÁNEA NOCTURNA DE LAS GONADOTROPINAS: LH y FSH.

A pesar de los múltiples trabajos efectuados a cerca del inicio de la pubertad (1, 4, 5, 10), todavía se desconoce cuál es el estímulo desencadenante, no obstante, se sabe que el incremento en la secreción pulsátil nocturna de las gonadotropinas es el indicativo bioquímico más temprano de la puesta en marcha de la pubertad.

Gracias a los estudios de la secreción pulsátil de gonadotropinas en los seres humanos, mediante la determinación de dichas hormonas en sangre periférica, se ha podido demostrar que existe una secreción pulsátil aislada y de corta duración de estas hormonas y presumiblemente también de la GHRH en la etapa prepuberal (1).

La etapa prepuberal se caracteriza porque la **amplitud** de los pulsos de la LH es baja, estos datos ya fueron demostrados por YEN en 1969 (29) y comprobados posteriormente por muchos estudios, entre ellos por los de BOYAR en 1972 (25) y más recientemente por los de Bridges en 1994 (292, 293).

A medida que se acerca la pubertad, antes de que aparezcan los primeros signos de maduración sexual puberal, se produce un aumento en la **amplitud** de los pulsos nocturnos, apreciándose posteriormente un incremento en la pulsatilidad diurna (38).

También se ha podido demostrar que el aumento de gonadotropinas durante la noche está relacionado con el sueño. Algunos autores piensan que la secreción de las gonadotropinas se inicia durante la fase del sueño no REM terminando el episodio en la proximidad o en el inicio del sueño REM (25).

Así pues, la pubertad está caracterizada endocrinológicamente por un aumento en la secreción nocturna de las gonadotropinas, preferentemente de la LH (25). Conforme avanza la pubertad y se establece la respuesta gonadal, las diferencias de secreción nocturna y diurna se hacen menos importantes, siendo insignificantes una vez alcanzada la maduración sexual completa (25, 29, 292, 293).

En unos estudios publicados por YEN, en 1969 y en 1970, con 175 niños/as (8-15 años) se demuestra que a partir de los 8 años tanto los niveles plasmáticos de la LH como los de la FSH experimentan un incremento progresivo en relación con la maduración sexual (29).

Para OERTER (1990) (30), quien realizó un estudio de la secreción de LH y FSH durante 24 horas en niños y niñas en los cinco estadios puberales, la **amplitud** de los pulsos de la LH se incrementa significativamente según avanzan los estadios puberales en ambos sexos, mientras que la **amplitud** de los pulsos de la FSH no sufría cambios significativos.

En la etapa prepuberal la **frecuencia** de los pulsos de la LH es baja; suele ser de 1 pulso cada 3,7 horas (0,27 pulsos/hora) o bien de 1 pulso cada 3 horas (0,33 pulsos/hora), según ponen de manifiesto algunos autores (38).

Al iniciarse la pubertad la **frecuencia** de dichos pulsos aumenta durante el sueño de 1 pulso/hora. Una vez establecida la pubertad se enlentece la frecuencia de los pulsos a 1 cada 1,5 - 2 horas (0,66 - 0,50 pulsos/horas) (38).

Tanto la **frecuencia** de pulsos de la LH como de la FSH a lo largo de todos los estadios puberales no sufre cambios significativos en ambos sexos, sin embargo en etapas intermedias del desarrollo puberal (estadio 3) se incrementa la frecuencia de los pulsos de la FSH en el sexo masculino (30).

Trabajos realizados por KENNY (147) en 1969 comparando la secreción media de la LH y de la FSH en niñas con telarquía, adrenarquía, pubertad precoz verdadera y un grupo control, pudo demostrar cómo los niveles de ambas gonadotropinas fueron mayores en las pubertades precoces que en los otros grupos estudiados. Sin embargo para WANG (146) en 1990, el cual estudió comparativamente los niveles basales de la FSH entre pacientes prepúberes, telarquías precoces y pubertades precoces verdaderas, no encontró diferencias significativas de esta hormona entre los tres grupos. Ello les llevó a pensar que la presentación clínica de las telarquías y de las pubertades precoces no podía ser explicada por las diferencias en la secreción de la FSH (146).

Nosotros hemos observado, en nuestro estudio, que las pubertades precoces verdaderas presentaron un perfil de secreción nocturna de las gonadotropinas (LH y FSH) similar al que se observa en la pubertad fisiológica, según los trabajos publicados (25, 67). Así mismo, apreciamos que los **niveles basales** de la secreción nocturna de la LH y de la FSH fueron significativamente ($P < 0,05$) más altos en las pubertades precoces verdaderas que en los otros dos grupos estudiados. De igual manera la secreción media, estimada como **secreción integrada nocturna**, también fue significativamente ($P < 0,01$) mayor en las

pubertades precoces verdaderas. Nuestros datos no discrepan con los de otros autores (146, 147).

Al igual que lo encontrado en los trabajos de Landy (Landy), la **frecuencia** de los pulsos nocturnos de la **LH**, en nuestras pubertades precoces, fue mayor ($0,45 \pm 0,07$ pulsos/hora) que en las telarquias precoces ($0,16 \pm 0,12$ pulsos/hora) y que en las pubarquias precoces ($0,20 \pm 0,16$ pulsos/hora); podríamos decir que tanto las telarquias como las pubarquias se comportaron como situaciones prepuberales si las comparamos con los datos obtenidos en los estudios de BOYAR (25), sus pacientes en etapa prepuberal tenían una frecuencia de los pulsos de la LH de $0,39 \pm 0,09$ pulsos/hora, mientras que en el grupo puberal la frecuencia de los pulsos de la LH fue de $0,49 \pm 0,16$ pulsos/hora, muy similar a la de nuestras pubertades precoces.

La **frecuencia** de los pulsos de la **FSH** en nuestras pubertades precoces fue casi significativamente ($P < 0,1$) mayor ($0,42 \pm 0,11$ pulsos/hora) que las de las pubarquias precoces ($0,28 \pm 0,12$ pulsos/hora), sin embargo, no existía diferencia estadísticamente significativa entre la frecuencia de los pulsos de la FSH de las pubertades precoces y de las telarquias ($0,43 \pm 0,11$ pulsos/hora).

Al relacionar la secreción espontánea nocturna de la **LH** entre las telarquias precoces y las pubarquias precoces, observamos que fue casi similar, sin mostrar diferencias significativas. A pesar de ello, la **secreción integrada** de LH en las pubarquias precoces ($0,36 \pm 0,45$ mU/ml) fue mayor que en las telarquias precoces ($0,18 \pm 0,08$ mU/ml), igualmente ocurría con el **número de pulsos** de las pubarquias precoces ($1,57 \pm 1,27$ pulsos/7h.30m.) en relación con el de las telarquias precoces ($1,28 \pm 0,95$ pulsos/7h.30m.) y con la **frecuencia de los pulsos** que en las pubarquias precoces fue de $0,20 \pm 0,16$ pulsos/hora que en las telarquias precoces fue de $0,16 \pm 0,12$ pulsos/hora, sin embargo, la **amplitud**

del pulso en las telarquias precoces ($0,91 \pm 0,89$ mU/ml) fue mayor que en las pubarquias precoces ($0,85 \pm 1,15$ mU/ml). No sabríamos explicar esta diferencia de secreción de FSH a favor de las pubarquias precoces, tal vez los andrógenos ejerzan alguna influencia sensibilizando al gonadostato.

En cuanto a la secreción nocturna espontánea de la **FSH** apreciamos que en las pubarquias precoces ($1,08 \pm 0,79$ mU/ml) la **secreción integrada** fue ligeramente más alta que en las telarquias precoces ($0,92 \pm 0,45$ mU/ml); igualmente la amplitud del pulso que en las pubarquias precoces fue de $2,64 \pm 2,85$ mU/ml y en las telarquias precoces de $1,67 \pm 0,79$ mU/ml, estas diferencias no fueron significativas.

No obstante, el **número de pulsos** de la FSH fue mayor en las telarquias precoces ($3,28 \pm 0,75$ pulsos/7h.30m) que en las pubarquias precoces ($2,14 \pm 0,89$ pulsos/7h.30m) siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($P < 0,05$).

La **frecuencia de los pulsos** de la FSH igualmente fue mayor en las telarquias precoces ($0,43 \pm 0,10$ pulsos/hora) que en las pubarquias precoces ($0,28 \pm 0,12$ pulsos/hora); esta diferencia fue significativa ($P < 0,05$).

En nuestras pubertades precoces verdaderas existía un predominio de la secreción de la LH sobre la FSH (Secreción integrada: de LH $4,66$ mU/ml / de FSH $2,68$ mU/ml = $1,7$), mientras que en las telarquias precoces el predominio fue de la FSH (Secreción integrada: de LH $0,18$ mU/ml / de FSH $0,92$ mU/ml = $0,19$). Igualmente, en la pubarquias precoces predominó la secreción de la FSH (Secreción integrada: de LH $0,36$ mU/ml / de FSH $1,08$ mU/ml = $0,3$). Basándonos en estos datos y en los trabajos publicados (Winter), podemos decir

que estas dos últimas situaciones de adelanto puberal se encontraban, desde el punto de vista hormonal, en una situación prepuberal.

El estudio de la secreción espontánea nocturna de las gonadotropinas resulta de utilidad para diferenciar estas situaciones clínicas de adelanto puberal, especialmente en los casos de hallazgos aislados de una telarquia simple o una pubarquia simple de una verdadera pubertad precoz.

3.4. ANÁLISIS DE LA SECRECIÓN DE LAS GONADOTROPINAS (LH y FSH) TRAS EL TEST DE ESTÍMULO CON LHRH.

La secreción pulsátil de la GnRH o LHRH es importante para la secreción de las gonadotropinas (15, 71, 146); cualquier cambio en la frecuencia o en la amplitud de los pulsos de LHRH puede modificar la secreción de la LH y de la FSH. Así, por ejemplo, la administración continuada (la que se emplea en el tratamiento de las pubertades precoces verdaderas) de LHRH hace que disminuyan los niveles circulantes de LH y de FSH, mientras que la secreción a una frecuencia baja favorece la secreción de la FSH sobre la LH (10).

En la etapa prepuberal se produce una secreción preferencial de la FSH sobre la LH. Al comienzo de la pubertad aumentan los pulsos de LHRH invirtiéndose el cociente LH/FSH, estableciéndose, así, el patrón secretor característico de la pubertad.

La administración pulsátil de la LHRH reproduce una respuesta hipotálamo-hipofisaria-gonadal similar a la fisiológica (178), y una infusión continuada produce una desensibilización de la hipófisis y, consecuentemente, una disminución en la secreción de las gonadotropinas.

El estímulo con LHRH ha sido utilizado para discriminar las situaciones de adelanto en la presentación puberal (30).

En las situaciones clínicas de adelanto puberal, como puede ser la pubertad precoz, se ha podido demostrar que existe una activación del eje hipotálamo-hipofisario caracterizado por un predominio de la LH a la respuesta de la LHRH y de la aparición de la secreción pulsátil de la LH (294).

En el trabajo realizado por WANG (146) entre pacientes con telarquia precoz y pubertad precoz, el pico de respuesta de la LH tras administrar GnRH fue mayor en las pubertades precoces que en la telarquias.

En nuestro trabajo, coincidiendo con otros autores (146, 294), observamos que la respuesta de la LH al estímulo con LHRH, basándonos en la **amplitud del pulso** y en la **secreción integrada**, fue significativamente mayor ($P < 0,01$) en las pubertades precoces verdaderas, que en las telarquias precoces y que en las pubarquias precoces.

En nuestras pacientes con telarquia precoz la secreción de LH tras el estímulo con LHRH fue ligeramente mayor que en la pubarquias, sin embargo, no existía diferencia significativa entre ellas.

La respuesta de la FHS al estímulo con LHRH fue similar entre los tres grupos estudiados; no encontramos diferencias estadísticamente significativas.

Para OERTER (30) la valoración de la secreción de las gonadotropinas tras el estímulo con LHRH puede ser empleado como test diagnóstico de activación puberal, basándose en la razón entre la LH y la FSH; cuando LH/FSH

es mayor de 1 nos encontramos ante una situación puberal, predominando en este caso la secreción de la LH sobre la FSH. Teniendo en cuenta lo dicho por OERTER (30) podríamos decir que tanto nuestras pacientes con telarquia precoz ($LH/FSH = 5,54/13,63 = 0,40$) y como las que presentaban pubarquia precoz ($LH/FSH = 3,61/10,47 = 0,34$) se encontraban en una situación prepuberal, ya que la secreción de FSH tras el estímulo con LHRH fue mayor que la de la LH, mientras que en las pubertades precoces verdaderas ($LH/FSH = 30,55/11,85 = 2,57$) existía un predominio de la LH frente a la FSH tras el estímulo con LHRH.

Consideramos, al igual que otros autores (30), que la respuesta de las gonadotropinas al estímulo con LHRH puede ser útil a la hora de discriminar si una situación de adelanto puberal es una pubertad precoz verdadera o un simple adelanto de uno de los caracteres sexuales secundarios sin una puesta en marcha del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal.

3.5. ANÁLISIS DE LA SECRECIÓN DE LA GH.

La hormona del crecimiento (GH) al igual que ocurre con las gonadotropinas se secreta de forma episódica (55) y aunque se desconoce cuál es el mecanismo responsable del inicio de dicho patrón secretor de la GH, sí se sabe que al llegar a la pubertad se produce un aumento en la amplitud de los pulsos nocturnos de esta hormona (59).

ZARDIK y colaboradores (64) estudiaron la secreción integrada durante 24 horas, en 173 personas sanas (84 varones y 89 mujeres), con edades comprendidas entre los 7 y los 65 años. Los valores más elevados de secreción integrada de GH correspondieron a los de los individuos que se encontraban en el período puberal (15 a 19 años). A partir de los 20 años la concentración de la GH comienza a descender de tal forma que alrededor de los 40 años las cifras de

la GH apenas se diferencian de las que presentan los pacientes pediátricos con hipopituitarismo. No encontraron diferencias significativas en relación con el sexo, excepto en la fase más tardía de la pubertad, en la que la concentración de GH fue mayor en las mujeres que en los varones.

Estudios como los de FINKELSTEIN (59) y colaboradores encontraron que tanto la secreción integrada, la amplitud de los pulsos como la frecuencia de los pulsos de la GH durante 24 horas en los pacientes puberales, fue mayor que en los niños prepuberales y que en los adultos.

MAURAS (63) tras estudiar la secreción de la GH en 10 niños con pubertad inicial (estadios I - II de Tanner) y en 5 niños con pubertad completa (estadios IV - V de Tanner) observó que en los últimos estadios de la pubertad los niños presentaban un aumento en la amplitud de los pulsos de la GH ($17,1 \pm 2,6$ ng/ml frente a $8,6 \pm 1,7$ ng/ml en los estadios iniciales), sin observar cambios en la frecuencia de los mismos ($5,4 \pm 0,5$ pulsos/24 horas = $0,22$ pulsos/hora en la pubertad avanzada frente a $5,5 \pm 0,5$ pulsos/24 horas = $0,22$ pulsos/hora en la pubertad incipiente).

En nuestro estudio analizamos el comportamiento de la hormona del crecimiento en las pubertades precoces verdaderas, en las telarquias precoces y en las pubarquias precoces, para comprobar si esta secreción se producía de forma diferente entre estas tres situaciones de adelanto puberal.

No encontramos diferencias significativas entre la secreción espontánea nocturna de la GH (**número de lecturas mayores de 5 μ g/ml, secreción integrada, área bajo la curva, amplitud del pulso**) en los tres grupos analizados (telarquia precoz, pubarquia precoz y pubertad precoz verdadera), sin

embargo, sí apreciamos que había un mayor **número de pulsos** en las pubertades precoces verdaderas ($2,4 \pm 0,54$ pulsos/7 h.30 m. = $0,32$ pulsos/hora) y en las telarquias precoces ($2,7 \pm 0,95$ pulsos/7 h.30 m. = $0,36$ pulsos/hora) que en las pubarquias precoces ($1,28 \pm 0,95$ pulsos/7 h.30 m. = $0,17$ pulsos/hora), y esta diferencia fue estadísticamente significativa y estos datos son mayores a los obtenidos por MAURAS (63).

Nuestros datos no coinciden con los de otros autores como MAURAS y KOWORSKI (MAURAS y Koworski), quienes afirman que durante la pubertad se produce un aumento de la amplitud del pulso de la GH y de la secreción media de la GH independientemente de la frecuencia de los pulsos.

No sabemos si este menor número de pulsos de la GH que presentaron las pubarquias precoces en comparación con los otros dos grupos podría tener alguna relación con la menor velocidad de crecimiento encontrada en nuestras pubarquias precoces ($- 0,4 \pm 0,7$ U.D.T.) en relación con las pubertades precoces verdaderas ($2,5 \pm 2,8$ U.D.T.) ($P < 0,05$).

3.6. ANÁLISIS DE LA SECRECIÓN DE LA GH TRAS EL ESTÍMULO CON GHRH.

Sólo pudimos analizar la secreción de la GH tras el estímulo con GHRH en las telarquias precoces y en las pubarquias precoces, y al hacer el estudio comparativo no encontramos diferencias significativas entre la respuesta de la GH al estímulo entre los dos grupos.

B. ESTUDIO EVOLUTIVO DE LAS TELARQUIAS PRECOCES (Estudio al diagnóstico y a los 6 meses).

La telarquia precoz es una condición relativamente frecuente en las niñas y es considerada como una simple variante del desarrollo puberal normal, privada de cualquier significado patológico y sin substrato endocrino específico al contrario de la pubertad precoz verdadera, la cual se acompaña de una aceleración en la velocidad de crecimiento y de la maduración ósea (94).

El mecanismo fisiopatológico de la telarquia precoz es desconocido. Se han descrito varias teorías, entre las que destacan aquellas que sugieren que existe un aumento en la sensibilización del tejido mamario a los estrógenos (295), una secreción transitoria de estrógenos por parte de los quistes foliculares ováricos (43, 296) un incremento en la producción de los estrógenos a partir de precursores adrenales (297), por una activación transitoria y parcial del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal con un predominio en la secreción de la FSH (204, 294).

Por diversos estudios se ha podido comprobar que la mayoría de las telarquias pueden regresar entre un período de 6 meses a 6 años después del diagnóstico. ILICKI (295) estudió la evolución de las telarquias precoces en 68 niñas apreciando que un 44 % regresaron después de 3 años de evolución y manifestando posteriormente una pubertad normal.

PESCOVITZ (202) en su estudio concluye que en las telarquias precoces existe un predominio de la FSH sobre la LH tras el estímulo con LHRH, mientras que cuando existe un desarrollo puberal completo la respuesta a la LHRH es de predominio LH.

Para PASQUINO (204) un 14 % de las telarquias precoces pueden desarrollar una pubertad precoz o adelantada, por ello es aconsejable el seguimiento de estas pacientes.

En algunos estudios se ha visto cómo en las telarquias precoces simples puede existir un incremento de la secreción nocturna de LH similar al que ocurre en la pubertad normal (82, 298).

En **nuestro trabajo** realizamos un estudio comparativo de los datos antropométricos-radiológicos (talla, peso, edad ósea), ecográficos (ecografía pélvica) y hormonales (estradiol, DHA-S, Delta-4 androstendiona, LH, FSH y GH) obtenidos al diagnóstico y a los 6 meses del diagnóstico, en 7 niñas con telarquia precoz.

No hacemos mención a los cambios físicos (desarrollo mamario) ya que no se modificaron en ese espacio de tiempo.

1. DATOS ANTROPOMÉTRICOS-RADIOLÓGICOS en las telarquias precoces.

Al comparar las U.D.T. de la **edad ósea**, en las telarquias precoces, observamos que a los 6 meses de evolución, había sufrido un pequeño avance, el cual fue estadísticamente casi significativo ($P < 0,1$).

La **velocidad de crecimiento** fue casi significativamente mayor ($P < 0,1$) al diagnóstico que a los 6 meses, ello nos podría llevar a pensar que cuando debutaron las telarquias se había producido un incremento en la velocidad de

crecimiento. Los demás parámetros (talla, peso) no sufrieron variaciones significativas.

2. ECOGRAFÍA PÉLVICA en las telarquias precoces.

Como ya hemos comentado anteriormente, la ecografía pélvica es una prueba inocua, que permite visualizar los órganos gonadales y controlar su evolución (94).

En nuestras pacientes con telarquia precoz el **volumen ovárico** osciló entre O.D.: $1,9 \pm 1,2$ ml / O.I.: $2,5 \pm 2,5$ ml al diagnóstico y O.D.: $2,7 \pm 1,6$ ml / O.I.: $1,6 \pm 1,1$ ml a los 6 meses, estos cambios no fueron significativos siendo similares a los de otros estudios (289); no obstante, la **longitud uterina** sí experimentó un pequeño incremento ($3,2 \pm 0,4$ cm V.S. $3,4 \pm 0,3$ cm), el cual fue estadísticamente significativo ($P < 0,05$).

3. DATOS HORMONALES en las telarquias precoces.

3.1. ESTRADIOL. DHA-S. D-4 ANDROSTENDIONA.

Una de las posibles causas etiopatogénicas de las telarquias precoces hablan del efecto estrogénico sobre el tejido mamario. Para algunos autores se trata de un aumento de sensibilidad de este tejido a los estrógenos (295), mientras que para otros existe un aumento de producción de los estrógenos bien de origen ovárico (144, 205) o derivados de precursores adrenales (297).

Los niveles normales de **estradiol**, en las niñas, pueden ir de $19,92 \pm 1,26$ pg/ml en el estadio I de Tanner del desarrollo puberal hasta $119,25 \pm 6,98$ pg/ml

en el estadio V de Tanner (286). En nuestras pacientes con telarquia precoz las cifras de estrógenos fueron muy similares a las encontradas en niñas en el estadio I, y estas cifras apenas sufrieron cambios a los 6 meses ($14,0 \pm 13,7$ pg/ml V.S. $10,8 \pm 0,2$ pg/ml).

Las hormonas **DHA-S** y **Delta-4 androstendiona** no experimentaron cambios significativos.

3.2. SECRECIÓN DE LH en las telarquias precoces.

Según los diversos estudios publicados (82, 242) los valores basales de la LH y tras el estímulo con LHRH en las telarquias precoces suelen mantenerse en rangos prepuberales.

En nuestras pacientes con telarquia precoz la secreción espontánea nocturna de LH y tras el estímulo con LHRH se mantuvo en cifras prepuberales, las cuales no sufrieron modificaciones significativas al cabo de los 6 meses.

3.3. SECRECIÓN DE FSH en las telarquias precoces.

Igual que ocurre con la LH la FSH en las telarquias precoces se mantiene en rangos prepuberales (242). En nuestras telarquias precoces la secreción espontánea nocturna de FSH no sufrió cambios significativos cuando fue analizada a los 6 meses del primer estudio, sin embargo, la secreción de FSH tras el estímulo con LHRH fue casi significativamente ($P < 0,1$) menor a los 6 meses del diagnóstico.

No sabríamos interpretar este hallazgo, pero tal vez pudiese apoyar la teoría de algunos autores que hacen referencia a una activación parcial y

transitoria del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal (199) con predominio de la FSH; y en base a esa activación transitoria de dicho eje, puede que la secreción de la FSH tras el estímulo con LHRH sufra cambios, como se ha observado en nuestro estudio.

3.4. SECRECIÓN DE GH en las telarquias precoces.

La secreción espontánea nocturna de la GH, en las telarquias precoces analizadas, sufrió cambios estadísticamente significativos, así la secreción basal pasó de $0,5 \pm 0,2$ ng/ml a $0,3 \pm 0,1$ ng/ml ($P < 0,05$); lo mismo ocurrió con el número de pulsos que de $2,7 \pm 1,0$ pulsos/7h30m disminuyó a $1,2 \pm 0,4$ pulsos/7h30m) ($P < 0,05$). El número de lecturas > 5 ng/ml fue casi significativamente menor ($P < 0,1$) a los 6 meses ($6,3 \pm 3,8$ ng/ml V.S. $2,8 \pm 1,5$ ng/ml).

La secreción de la GH, tras el estímulo con GHRH en las telarquias precoces fue prácticamente la misma al diagnóstico como a los 6 meses.

La causa de estos cambios estadísticamente significativos en la secreción espontánea nocturna de la GH, en nuestras pacientes con telarquía precoz, no la sabríamos explicar, quizás estas variaciones, al igual que ocurre con la FSH puedan ser atribuidas a las activaciones parciales del eje hipotálamo-hipofisario que sugieren algunos autores (199).

C. ESTUDIO EVOLUTIVO DE LAS PUBERTADES PRECOCES EN TRATAMIENTO (Estudio al diagnóstico, a los 6 y a los 12 meses de tratamiento).

Convencionalmente, según datos estadísticos, se ha establecido como límite cronológico del inicio puberal los 8 años en las niñas, y los 9 en los niños (29, 79). En ocasiones la puesta en marcha de la pubertad surge antes de estas edades encontrándonos ante la situación clínica de una pubertad precoz verdadera, que estaría definida por la puesta en marcha del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal asociado a la aparición de los caracteres sexuales secundarios (1).

Se desconocen cuáles son los mecanismos que desencadenan este inicio precoz de la pubertad. Por diversos estudios (33, 146, 147) se ha podido comprobar cómo los niveles de gonadotropinas en los niños/as con pubertad precoz verdadera están elevados en relación con los valores normales para la misma edad, no obstante, cuando esos niveles se relacionan con los estadios puberales correspondientes se podrían superponer.

Las repercusiones del adelanto cronológico de la pubertad, como ya hemos comentado anteriormente en la introducción de este trabajo, se producen a nivel psicosocial - inadaptación por inmadurez psicológica - y a nivel fisiológico - debido al cierre precoz del cartilago de crecimiento condicionando una talla final baja.

Para evitar este cierre prematuro de los cartilagos de crecimiento e intentar que el individuo pueda alcanzar una mejor talla es por lo que se considera importante el establecer el diagnóstico correcto mediante estudios hormonales (secreción espontánea nocturna de las gonadotropinas, respuesta de las gonadotropinas a los test de estímulo farmacológico con LHRH), estudio

ecográfico pélvico (ovarios, útero), evolución de la edad ósea, y, una vez efectuado el diagnóstico, proceder al tratamiento.

Los fármacos empleados en el tratamiento de las pubertades precoces verdaderas son: medroxiprogesterona (143), acetato de ciproterona (153) y análogos de LHRH (166, 167).

En nuestro estudio analizamos cuál fue la evolución, tras 6 y 12 meses de tratamiento, de los datos antropométricos-radiológicos (talla, peso, edad ósea), ecográficos y hormonales (estradiol, testosterona, DHA-S, delta-4 androstendiona, LH, FSH y GH) de 5 pacientes (4 niñas y 1 niño). Las pubertades precoces de las 4 niñas fueron idiopáticas, el 80 % de las causas de pubertad precoz, en las niñas, es desconocida o idiopática; en el caso del niño la causa tenía un origen gonadal, se trataba de una testotoxicosis.

El tratamiento de la testotoxicosis, secundaria a un adenoma de células de Leydig, consistió en la extirpación quirúrgica (orquidectomía izquierda).

Las otras pacientes con pubertad precoz recibieron acetato de ciproterona (70 - 100 mg/m²/día) oral, las tres primeras semanas del inicio del tratamiento y análogos de LHRH (50 mcg/kg) intramuscular, una vez al mes.

1. DATOS ANTROPOMÉTRICOS-RADIOLÓGICOS en las pubertades precoces en tratamiento.

Según diversos estudios (171, 175, 180, 187), durante el tratamiento con análogos de LHRH la velocidad de crecimiento disminuye y la maduración ósea se estabiliza. En nuestros pacientes la **velocidad de crecimiento** disminuyó

ligeramente a los 6 meses de iniciado el tratamiento (de $2,6 \pm 3,2$ U.D.T. a $0,8 \pm 1,2$ U.D.T.), pero a los 12 meses pasó a $1,3 \pm 2,4$ U.D.T., estas variaciones no fueron estadísticamente significativas.

La **edad ósea** de nuestros pacientes con pubertad precoz verdadera no sufrió cambios significativos. El resto de los parámetros (talla, peso) tampoco se modificaron estadísticamente.

Dado que la muestra de pacientes analizados fue muy pequeña, no hemos podido hacer afirmaciones concluyentes sobre el efecto del tratamiento en la velocidad de crecimiento y en la edad ósea.

2. ECOGRAFÍA PÉLVICA en las pubertades precoces en tratamiento.

El tamaño ovárico y uterino disminuyen durante el tratamiento con análogos de LHRH (156). No pudimos analizar los datos ecográficos de nuestras 4 pacientes con pubertad precoz verdadera, porque no fue factible efectuarle a todas la ecografía pélvica en los tres tiempos.

Por los datos obtenidos, en 3 de ellas, apreciamos que el útero pasó de 4 cm al diagnóstico a 4,3 - 4,5 cm a los 12 meses del tratamiento

3. DATOS HORMONALES en las pubertades precoces en tratamiento.

3.1. ESTRADIOL. TESTOSTERONA DHA-S. D-4 ANDROSTENDIONA.

En nuestro paciente con pubertad precoz por una testotoxicosis, los niveles de testosterona tomados en la arteria espermática izquierda pasaron de 1882 ng/ml, antes de la orquidectomía izquierda, a 5,1 ng/ml a los 6 meses y a 0,8 ng/ml a los 12 meses de la misma.

Según STYNE, una vez iniciada la terapia con los análogos de LHRH, los niveles plasmáticos de estradiol descienden. En nuestras pacientes los valores de **estradiol** durante el tratamiento no sufrieron cambios significativos.

Para algunos autores como DIMASTINO, STYNE y KEMLI los niveles de la DHA-S no experimentan modificaciones significativas, y la adrenarquia evoluciona de forma normal. En nuestras pacientes, con pubertad precoz en tratamiento con análogos de LHRH, apreciamos como la **DHA-S** sufrió un incremento progresivo en el transcurso de los 12 meses y dicho incremento fue estadísticamente casi significativo ($P < 0,1$).

No analizamos la evolución de la delta-4 androstendiona, ya que sólo teníamos datos completos de una sola paciente.

3. 2. SECRECIÓN DE LA LH en las pubertades precoces en tratamiento.

La infusión continua de análogos de LHRH produce una desensibilización de la hipófisis; consecuentemente tiene lugar una disminución de la secreción de las gonadotropinas (LH y FSH), llegando a alcanzar valores prepuberales (1, 10, 156).

En nuestros pacientes con pubertad precoz a los 6 meses se produjo una disminución de la secreción espontánea nocturna de la LH a expensas de una disminución en la **amplitud del pulso**, la cual fue estadísticamente significativa ($P < 0,05$) y la secreción de la LH tras el estímulo agudo con LHRH nos dio valores casi significativamente ($P < 0,1$) más bajos durante el tratamiento.

3. 3. SECRECIÓN DE LA FSH en las pubertades precoces en tratamiento.

La FSH, en las pubertades precoces durante el tratamiento con análogos de LHRH (10, 156) igual que le ocurría a la LH, sufre un descenso.

En nuestros pacientes no pudimos apreciar cambios estadísticamente significativos en la secreción espontánea nocturna de la FSH ni tras el estímulo agudo con LHRH, no obstante, sí vimos cómo antes del tratamiento con los análogos la respuesta de la FSH al estímulo con LHRH fue mayor (**amplitud del pulso**: $14,8 \pm 9,5$ mU/ml) que a los 6 meses (**amplitud del pulso**: $4,1 \pm 4,4$ mU/ml).

3. 4. SECRECIÓN DE LA GH en las pubertades precoces en tratamiento.

Para DIMARTINO (180, 183) durante el tratamiento con análogos de LHRH la secreción media de la GH disminuye sin que se modifique el número de picos secretados.

Para STANHOPE (300) esta disminución media de la GH vendría condicionada por el descenso en la amplitud de los pulsos secretores.

Según DIMASTINO, STANHOPE, LESDER, KAPPY (183, 187, 300) este descenso en la secreción de la GH asociado al descenso de los esteroides gonadales durante el tratamiento con análogos de LHRH sería el causante de la disminución de la velocidad de crecimiento, mientras que para GALLUZZI (190) el hipoestrogenismo secundario al tratamiento con dichos análogos es la principal causa de la disminución de la velocidad de crecimiento y de la maduración ósea, este autor no encontró variaciones significativas en las concentraciones plasmáticas de la GH.

En nuestros pacientes tratados con análogos de LHRH la secreción espontánea nocturna de la GH no experimentó cambios significativos. Tanto la amplitud del pulso, la secreción integrada como el número de pulsos mantuvieron prácticamente los mismos niveles antes del tratamiento como después.

D. ESTUDIO DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO (GH) EN LA ORINA.

El estudio de la hormona del crecimiento en plasma ha permitido el diagnóstico de algunas de las alteraciones del crecimiento (246, 247). Estos estudios se han basado en el análisis de la secreción espontánea nocturna de la GH (51, 55, 58, 249) y la respuesta de la GH a los estímulos farmacológicos (246, 247).

Recientemente se ha utilizado la determinación de la GH urinaria para el estudio de las alteraciones del crecimiento (259, 261, 263, 264, 265, 272, 274, 277, 278), aunque la cantidad de la GH excretada en la orina sean muy pequeñas en comparación con la secreción hipofisaria detectada en sangre; para algunos autores (261) la GH urinaria representa el 0,001% de la GH circulante en plasma (250).

También se sabe que la hormona del crecimiento está relacionada con la pubertad, así se ha comprobado por algunos trabajos (58) que al iniciarse la pubertad se produce un incremento de la secreción nocturna de la GH.

Nosotros hemos querido valorar si en nuestros pacientes con adelanto puberal existía un aumento de la GH urinaria.

Decidimos recoger muestras de orina para el estudio de la GH urinaria en nuestros pacientes con adelanto puberal y en una población control constituida por niños sanos. Para el análisis de la GH urinaria, en nuestro estudio, empleamos el método IRMA (inmunorradiométrico) BioMérieux®.

Algunos autores consideran oportuno analizar la creatinina urinaria cuando se estudia la GH urinaria, ya que en algunas enfermedades renales la función renal puede estar alterada, así se puede exceder la capacidad de reabsorción tubular si se incrementa la excreción urinaria, aun teniendo una secreción plasmática normal (273, 274, 275).

1. GH URINARIA EN LA POBLACION CONTROL.

No encontramos diferencias significativas entre la población control en cuanto al **sexo** al analizar la GH urinaria, tampoco existía diferencia significativa cuando se analizó en función de la creatinina urinaria.

Para WALKER (272) tampoco existía diferencia significativa entre los dos sexos. Sin embargo, sí existía diferencia significativa al analizar la GH urinaria en función a la creatinina entre los niños de menor edad y los de mayor edad. Para HASHIDA (258) los valores de la GH urinaria durante el sueño decrecen conforme se incrementa la edad. En nuestra población control encontramos dos picos en los que existía una mayor cantidad de la GH urinaria en relación con la **edad**, uno entre los 6 y 7 años ($18,51 \pm 8,03$ pg/dl - $22,65 \pm 38,78$ ng/g Cr) y el otro a los 14 años ($20,86 \pm 14,17$ pg/dl - $18,05 \pm 12,36$ ng/g Cr); el primero coincide con el inicio de la adrenarquia y con la pequeña aceleración del crecimiento que se experimenta a esa edad, el segundo, con el estirón puberal.

A medida que avanzan los **estadios puberales** el crecimiento del individuo se hace mayor hasta que se establece el desarrollo puberal completo en que se detiene. En nuestra población control encontramos que en el estadio puberal 2 la GH urinaria ($12,23 \pm 8,97$ pg/dl) era más baja, mientras que en el estadio 3 ($20,65 \pm 13,14$ pg/dl) se apreciaba un incremento que fue

estadísticamente significativo ($P < 0,01$). Una vez establecida la pubertad, estadio 5, los niveles de GH urinaria ($15,74 \pm 9,32$ pg/dl) fueron similares a los del estadio puberal 1 ($14,29 \pm 8,96$ pg/dl) y 2 ($12,23 \pm 8,97$ pg/dl).

La creatinina urinaria comienza a incrementarse a partir de los 12 años y según avanzan los estadios puberales, la creatinina va aumentando. Si se comparamos la creatinina prepuberal (estadio 1) ($1,02 \pm 0,35$ gr/l) con la creatinina puberal (estadio 5) ($1,49 \pm 0,55$ gr/l), esta diferencia es estadísticamente significativa ($P < 0,05$).

2. GH URINARIA EN LAS SITUACIONES CLÍNICAS DE ADELANTO PUBERAL.

Las niñas con **telarquia precoz** (edad media: 6,89 años) tenían una GH urinaria de $6,8 \pm 7,1$ pg/dl, mientras que la GH urinaria de la población control a la edad de 7 años era de $13,89 \pm 7,11$ pg/dl. Las **pubarquias precoces** (edad media: 7,56 años) presentaron una GH urinaria de $9,2 \pm 5,8$ pg/dl y las **pubertades precoces** (edad media: 8,02 años) tenían una GH urinaria de $7,2 \pm 6,8$ pg/dl y la población control a los 8 años de $17,54 \pm 9,87$ pg/dl. En el estadio puberal 2 de la población control la GH urinaria era de $12,33 \pm 8,97$ pg/dl y en el estadio 3 de $20,65 \pm 13,14$ pg/dl.

Nos llama la atención que en nuestras pacientes con adelanto puberal la GH urinaria fue más baja que en la encontrada en la población infantil con la misma edad e idéntico estadio puberal, no sabríamos explicar cuál podría ser la razón de estos hallazgos.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Los resultados más importantes encontrados en nuestro trabajo nos han permitido llegar a las siguientes conclusiones:

A.- Respecto al estudio comparativo entre telarquias precoces aisladas, pubarquias precoces aisladas y pubertades precoces verdaderas:

1.- La velocidad de crecimiento discrimina las pubarquias precoces aisladas de aquellas cuyo inicio es el primer signo de una pubertad precoz verdadera, ya que existe un incremento de la misma de manera estadísticamente significativa en el segundo de los supuestos con respecto al primero. No ocurre lo mismo en el caso de las telarquias, ya que tanto en aquellas en las que no hubo progresión de la pubertad como en las que si la hubo la velocidad de crecimiento fue similar.

2.- La longitud ecográfica uterina resulta de utilidad para discriminar las adrenarquias precoces simples de las pubertades precoces verdaderas, puesto que la longitud uterina fue significativamente mayor en el caso de estas últimas. Cuando se han comparado las telarquias precoces como hecho aislado, de las que desarrollaron una pubertad precoz verdadera este parámetro no ha resultado de utilidad.

3.- La valoración ecográfica de los ovarios no sirve para diferenciar las tres situaciones clínicas de adelanto puberal según los datos obtenidos en nuestras pacientes.

4.- No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en los tres supuestos clínicos analizados en los valores basales de estradiol, Delta-4 androstendiona. La DHA-S se encontró elevada en las situaciones en que existía un inicio de una adrenarquía, tanto simple, como integrante de una pubertad precoz verdadera.

5.- Las pubertades precoces verdaderas presentaron una secreción espontánea nocturna de la LH y de la FSH significativamente mayor que las telarquias precoces y que las pubarquias precoces ($P < 0,01$). Las telarquias precoces tuvieron una secreción espontánea nocturna de la LH y de la FSH estadísticamente similar a las pubarquias precoces; no obstante el número de pulsos y la frecuencia de pulsos por hora de la FSH, en las telarquias precoces, fue estadísticamente mayor ($P < 0,05$) que en las pubarquias precoces.

6.- La respuesta de la LH a la LHRH en las pubertades precoces verdaderas fue significativamente mayor que en las telarquias precoces y que en las pubarquias precoces ($P < 0,01$).

7.- No hemos hallado diferencias estadísticamente significativas en la respuesta de la FSH a la LHRH en los tres grupos analizados.

8.- Tanto la secreción espontánea nocturna de la GH como la respuesta al GHRH fueron prácticamente similares en los tres grupos. No obstante, hemos encontrado una mayor cantidad de pulsos espontáneos nocturnos en los casos de

telarquias precoces y pubertades precoces verdaderas respecto a las pubarquias precoces simples, lo que fue estadísticamente significativo ($P < 0,05$).

B.- En cuanto al estudio evolutivo de las telarquias precoces al diagnóstico y seis meses después:

9.- Las tasas de estradiol, de la DHA-S, de la Delta -4 androstendiona no se modificaron en este periodo de tiempo.

10.- Tampoco se han apreciado cambios en la secreción espontánea de la LH ni de la FSH. En lo que se refiere a la respuesta de las gonadotropinas a su factor liberador, seis meses después, se observó una disminución que fue casi significativa ($P < 0,1$) de la secreción de la FSH, pero no de la LH.

11.- Encontramos que la secreción espontánea nocturna de la GH en las telarquias precoces disminuyó de forma significativa ($P < 0,05$) en el periodo de tiempo analizado, mientras que la respuesta al estímulo con GHRH no se modificó.

C.- Referente a la evolución de las pubertades precoces verdaderas en tratamiento:

12.- Los análogos de LHRH disminuyeron de manera estadísticamente significativa la secreción espontánea nocturna de la LH ($P < 0,05$). A su vez observamos que se produjo un bloqueo casi significativo ($P < 0,1$) en la secreción de la LH pero no de la FSH al estímulo agudo con LHRH.

13.- El tratamiento con análogos de LHRH, en las pubertades precoces verdaderas, no modificó la secreción espontánea nocturna de la GH.

D.- En relación con la GH urinaria en una muestra de población normal y en pacientes con adelanto puberal:

14.- La cantidad de GH en orina, en una muestra de una población normal, no presentó diferencias estadísticamente significativas entre los dos sexos.

15.- Hemos apreciado una mayor secreción de la GH en orina en dos situaciones en las que el crecimiento del individuo es mayor: una coincidiendo con la adrenarquia fisiológica, alrededor de los 6 - 7 años y, otra con el estirón puberal, aproximadamente a los 14 años. Estos picos fueron estadísticamente significativos ($P < 0,01$).

16.- En el estadio puberal 3 de Tanner existía una mayor cantidad de GH en relación con los otros estadios puberales, que fue estadísticamente significativa ($P < 0,01$).

17.- La GH urinaria en nuestros pacientes con adelanto puberal fue más baja que la que encontramos en los pacientes de la población normal a igual edad y a similar estadio puberal. Al relacionar la GH urinaria entre las tres situaciones de adelanto puberal no encontramos diferencias estadísticamente significativas.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. BROOK CHARLES. Endocrinología clínica pediátrica. Ed Ancora. 2ª ed. Barcelona, 1989.
2. LEE P. Pediatric Endocrinology. Revised and expanded. Edited by Fimalifshits. 2ª ed. Clinical Pediatrics / 7. Virginia, 1990.
3. KELCH R, KAPLAN S, GRUMBACH M. Suppression of urinary and plasma follicle stimulating hormone by exogenous oestrogens in prepubertal and pubertal children. *J Clin Invest* 1973, 52: 1122-1128.
4. HARRIS G. The induction of ovulation in the rabbit by electrical stimulation of the hypothalamo-hypophysial mechanism. *Proc R Soc London Ser B* 1937; 122: 374-394.
5. SCHALLY A, ARIMURA A, BABA Y, NAIR R, MATSUO H, REDDING T, DEBELJUK L, WHITE W. Isolation and properties of the FSH and LH releasing hormone. *Biochem Biophys Res Commun* 1971; 43: 393-399.
6. MATSUO H, BABA Y, NAIR R, SCHALLY A. Synthesis of the porcine LH and FSH releasing hormone. The proposed amino acid sequence. *Biochem Biophys. Res Commun* 1971; 43: 1334-1339.
7. CUTTLER L, ROSENFELD R, EHRMANN D, KREITER M, BURSTEIN S, CARA J. Maturation of gonadotropin and sex steroids responses to gonadotropin releasing hormone agonist in males. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 362-366.
8. SCHALLY A, ARIMURA A, KARTIN A, MATSURO H, BABA Y, REDDING T, NAIR R, DEBEJUKL. Gonadotropin releasing hormone. One polypeptide regulates secretion of luteinizing and follicle stimulating hormones. *Science* 1971; 173:1036-1038.

-
9. WILSON R, KESNER J, KAUFMAN J, UEMURA T, AKEMA T, KNOBIL E. Central electrophysiologic correlates of pulsatile luteinising hormone secretion in the rhesus monkey. *Neuroendocrinology* 1984; 39: 256-260.
 10. KNOBIL E. The neuroendocrine control of the menstrual cycle. *Rec Prog Horm Res* 1980; 36: 53-88.
 11. CARMEL P, ARAKI S, FERIN M: Pituitary stalk portal blood collection in rhesus monkeys: Evidence for pulsatile release of gonadotropin-releasing hormone. *Endocrinol* 1976; 99: 243-245.
 12. NEILL J, PATTON J, DAILEY R, TSOU R, TINDALL G. Luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) in pituitary stalk, blood of rhesus monkey: Relationship to level of LH release. *Endocrinol* 1977; 101: 430-434.
 13. FERNÁNDEZ TRESGUERRES J. Fisiología Endocrina. Editorial Eudema SA. Madrid, 1989.
 14. ROSENFELD R. Puberty and its disorders in girls. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991; 20: 15-42.
 15. BRZEZINSKI A, LYNCH H, SEIBEL M, DENG M, NADER T, WURTMAN R. The circadian rhythm of plasma melatonin during the normal menstrual cycle and in amenorrhoeic women. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 891-895.
 16. McCULLAGH D. Dual endocrine activity of the testes. *Science* 1932; 76: 19-20.
 17. LING N, YING S, UENO N. Pituitary FSH is released by a heterodimer of the beta subunits from the two forms of inhibin. *Nature* 1986; 321: 779-782.
 18. VALE W, RIVIER J, VAUGHAN J. Purification and characterisation of an FSH releasing protein from porcine ovarian follicular fluid. *Nature* 1986; 321: 776-779.

-
19. WINTER J, HUGHES J, REYES F. Pituitary gonadal relations in infancy: 2 patterns of serum gonadal steroid concentration in man from birth to two years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42: 679.
20. CLEMENTS J, REYES F, WINTER J. Studies on human sexual development. III. Fetal pituitary and serum and amniotic fluid concentrations of LH, GH and FSH. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42: 9-19.
21. OJEDA R, NEGRO-VILAR A, McCANN SM. Evidence for involvement of L-adrenergic receptors in norepinephrine induced postaglandin E2 and luteinizing the median eminence. *Endocrinology* 1982; 110: 409-412.
22. TAPANAIMES J, KOIVISTO M, VIHKO R. Enhanced activity of the pituitary gonadal axis in premature human infants. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52: 235-237.
23. ROSENFELD R. The ovary and female sexual maturation. *Clinical Pediatric Endocrinology*. Kaplan. Saunders. Philadelphia, 1990.
24. PENNY R, OLAMBIWONNU N, FRAISER S. Serum gonadotropin concentrations during the first four years of life. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38: 320-322.
25. BOYAR R, FINKELSTEIN J, ROFFWARG H, KAPEN S, WEITZMAN E, HELLMAN L. Synchronization of augmented luteinizing hormone secretion with sleep during puberty. *N Engl J Med* 1972; 21: 582-585.
26. SIZONENKO P. Physiology of puberty. *J Endocrinol Invest* 1989; 12: 59-63.
27. ROSENFELD R, GARIBALDI L, MOLL G, WATSON A, BURSTEIN S. The rapid ovarian secretory response to pituitary stimulation by the gonadotropin releasing hormone agonist nafarelin in sexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 1386-1389.
28. FAIMAN C, WINTER J. Gonadotropins and sex hormone patterns in puberty: clinical data. Grumbach M, Grave G, Mayer E. Control of the onset of puberty. Wiley. New York 1974.

-
29. YEN S, VICIC W, KEARCHNER D. Gonadotropin levels in puberty: I serum luteinizing hormone. *J Clin Endocr* 1969; 29: 382-385.
30. OERTER K, URIARTE M, ROSE S, BARNES K, CUTLER G. Gonadotropin secretory dynamics during puberty in normal girls and boys. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 1251-1258.
31. LUCKY A, RICH B, ROSENFELD R, FANG V, ROCHE-BENDER N. LH bioactivity increases more than immunoreactivity during puberty. *J Pediatr* 1980; 97: 205-213.
32. DICKERMAN Z, PRAGER-LEWIN R, LARON Z. Response of plasma LH and FSH to synthetic LH-RH in children at various puberal stages. *Am J Dis Child* 1976; 130: 634-638.
33. LANDY H, BOEPPLE PA, HANSFIELD J, CHARPIE P, SCHOENFELD D, LINK K, ROMERO G, CRAWFORD J, CRIGLER J, BLIZZARD R, CROWLEY W. Sleep modulation of neuroendocrine function developmental changes in gonadotropin releasing hormone secretion during sexual maturation. *Ped Reseach* 1990; 28: 213-217.
34. MAESAKA H, SUWA S, TACHIBANA K, KIKUCHI N. Monthly urinary LH and FSH secretory patterns in normal children and patients with sexual disorders. *Ped Reseach* 1990; 28: 405-410.
35. BELCHTZ P, PLANT T, NAKAY Y. Hypohysal response to continous and intemittent delivery of hypothalamic gonadotropin releasing hormone. *Science* 1978; 202: 631-633.
36. BEITINS J, PADMANABHAN V. Bioactivity of gonadotropins. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991; 20 (1): 85-120.
37. GRUMBACH M, ROTH J, KAPLAN S. Hypothalamic pituitary regulation of puberty in man: evidence and concepts derived from clinical research. En: Grumbch M, Grave G, Mayer F. Eds. Control of the onset of puberty. John Wiley Sons. New York 1974.

-
38. ROSS G, CARGILLE C, LIPSETT M. Pituitary and gonadal hormones in women during spontaneous and induced ovulatory cycles. *Rec Prog Horm Res* 1970; 26: 1-3.
39. KULIN H, RIFKIND A, ROSS G, ODELL W. Total gonadotropin activity in the urine of prepuberal children. *J Clin Endocr* 1967; 27: 1123-1128.
40. BAGHDASSARIAN A, GYDA H, JOHANSON A, MIGEON C, BLIZZARD R. Urinary excretion of radioimmunoassayable luteinizing hormone (LH) in normal male children and adults, according to age and stage of sexual development. *J Clin Endocr* 1970; 31: 428-435.
41. LONGCOPE C, BAKER S. Androgen and estrogen dynamics relationships with age, weight and menopausal status. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 601-604.
42. ATTIE KM, RAMIREZ NR, CONTE FA, KAPLAN SL, GRUMBACH MN: The pubertal growth spurt in eight patients with true precocious puberty and growth hormone deficiency: evidence for a direct role of sex steroids. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 975-983.
43. SIZONENKO P, LEWIN M, BURR J. Problemes physiologiques de la puberte. II. Les secretion endocrines peripheriques. *Arch Fr Pediatr* 1972; 29: 185-201.
44. SIZONENKO P. Preadolescent and adolescent endocrinology: physiology and physiopathology II. Hormonal changes during abnormal pubertad development. *Am J Dis Child*. 1978; 132: 797-805.
45. JOB J, PIERSON M. Endocrinologie Pediatrique et croissance. Flammarion Medicine Sciences. 2^a ed. Paris, 1981.
46. SIZONENKO P, LEWIN M. Problemes physiologiques de la puberte. I. Modifications metaboliques. *Arch Fr Pediatr* 1972; 29: 169-183.
47. WU F, BROWN D, BUTTER G, STIRLING H, KELNAR C. Early morning plasma testosterone is an accurate predictor of imminent pubertal development in prepubertal boys. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 26-31.

-
48. FOREST M, SAEZ J, SANN L, BERTRAND J. La fonction gonadique chez le nourrisson et l'enfant notions physiopathologiques et explorations. *Arch Franç Pédiat* 1974; 31: 632-634.
49. APTER D, VIHKO R. Serum pregnenolone, progesterone, 17-hydroxyprogesterone, testosterone and 5L-dihydrotestosterone during female puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 45: 1039-1048.
50. KEMETER P, SALZER H, BREITENECKER G, FRIEDRICH F. Progesterone oestradiol 17 b and testosterone levels in the follicular fluid of testary follicles and graafian follicles of humanan ovaries. *Acta Endocrinol* 1975; 80: 686-688.
51. MÜLLER E. Neuroendocrinología. Aspectos experimentales y clínicos. Ed Asturasa internacional y Ed Ciencia 3, SA. Madrid, 1987.
52. PESCE, KAPLAN. Química clínica. Métodos. Ed Médica Paramenicana 1990.
53. DROBNY E, AMBURN K, BAUMAM G. Circadian variation of basal plasma growth hormone in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 524-528.
54. ARGENTE J, EVAIN-BRION D, MUÑOZ-VILLA A, GARNIER P, HERNANDEZ M, DONNADIEU M. Relationship of plasma growth hormone releasing hormone levels to pubertal changes. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 680-682.
55. HUNTER W, RIGAL W. The diurnol pattern of plasma growth hormone concentration in children and adolescents. *J Endocrinol* 1966; 34: 147-153.
56. CLARK R, CARLSSON L, ROBINSON J. Growth hormone secretory profiles in conscious female rats. *J Endocrinol* 1987; 114: 399-407.
57. VIGNERI R, D'AGATA R. Growth hormone release during the first year of life in relation sleep wake periods. *J Clin Endocrinol Metab* 1971; 33: 561-563.

-
58. HONDA Y, TAKAHASHI K, TAKAHASHI S, AZUMI K, IRIE M, SAKUMA M, TSUSHIMA T, SHIZUME K. Growth hormone secretion during nocturnal sleep in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1969; 29: 20-25.
59. FINKELSTEIN J, ROFFWARG H, BOYAR R, KREAM J, HELLMAN L. Age related change in the twenty four hour spontaneous secretion of growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 35: 665-670.
60. PLOTNICK L, THOMPSON R, KOWARSKI A, LACERDERL, MIGEON C, BLIZZARD R. Circadian variation of integrated concentration and adults. *J Clin Endocrinol* 1975; 40: 240-247.
61. COSTIN G, RATNER KF, BRASEL JA. Dinámica de la secreción de la Hormona de Crecimiento en sujetos con estatura normal. *J Pediatr* 1989; 115: 537-544.
62. KOWARSKI A, THOMPSON G, MIGEON J, BLIZZARD. Determination of integrated plasma concentrations and true secretion rates of human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1971; 32: 356-360.
63. MAURAS N, BLIZZARD RM, LINK K, JOHNSON ML, ROGOL AD, VELDHUIS JD. Augmentation of growth hormone secretion during puberty: evidence for a pulse amplitude modulated phenomenon. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 596-601.
64. ZADIK Z, CHALEW S, McCARTER R, MEISTAS M, KOWARSKI A. The influence of age on the 24 hour integrated concentration of growth hormone in normal individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 513-516.
65. ROSENFELD R, HELLMAN C, ROFFWARG, WEITZMAN E, FUKUSHIMA D, GALLAGHER T. Dehydroisandrosterone is secreted episodically and synchronously with cortisol by normal man. *J Clin Endocrinol* 1971; 33: 87-92
66. PARKER L, ODELL W. Evidence for existence of cortical androgen stimulating hormone. *Am J Physiol* 1979; 236: 616-618.

-
67. SIZONENKO P, BURR J. Problemes physiologiques de la puberte. III. Les fonctions hypophysaires. *Arch Fr Pediatr* 1972; 29: 203-220.
68. ROSENFELD R. Plasma 17-ketosteroids and 17 β hydroxysteroids in girls with premature development of sexual hair. *J Pediatr* 1971; 79: 260-266.
69. APTER A, PAKARINEN A, HAMMOND G, VIHKO K. Adrenocortical function in puberty. *Acta Paediat Scand* 1979; 68: 599-601.
70. TANNER J, WHITEHOUSE R, TAKAISHI M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity and weight velocity: british children 1965. *Arch Dis Child* 1966; 41: 454-471.
71. ZIPF W, KELCH R, HOPWOOD N, SPENCER M, BACON G. Suppressed responsiveness to gonadotropin releasing hormone in girls with unsustained isosexual precocity. *J Pediatr* 1979; 95: 38-40.
72. HARLAN WR, GRILLO GP, CORNONI-HUNTLEY J, LEAVERTON PE. Secondary sex characteristics of boys 12 to 17 years of age: the U. S. health examination survey. *J Pediatr* 1979; 95: 293-297.
73. KNON D, BIDLINGMAIER F. Gynecomastic in male adolescents. *Clin Endocr* 1975; 4: 157-158.
74. RICH B, ROSENFELD R, LUCKY A, HELKE J, OTTO P. Adrenarche: changing adrenal response to adrenocorticotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52: 1129-1136.
75. COUNTS AR, PESCORITZ OH, BARNES KM, HENCH ND, CHRUSOS GP, SHERINS RJ, COMITE, LORIAUX DL, CUTTER GB. Dissociation of adrenarche and gonadarche in precocious puberty and in isolated hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocr Metab* 1987; 64: 1174-1178.
76. MONTALTO J, YONG ABW, FUNDER JW, CONNELLY JF. Serum 5-androstene-3 β , 17 β diol sulphate sex hormone binding globulin and free androgen index in girls with premature adrenarche. *J Steroid Biochem* 1989; 33: 1149-1154.

-
77. HARLAN WR, HARLAN EA, GRILLO GP. Secondary sex characteristics of girls 12 to 17 years of age: the U. S. health examination survey. *J Pediatrics* 1980; 96: 1074-1078.
78. ZACHMANN M, PRADER A, KIND H, HÄFLIGER H, BUDLIGER H. Testicular volume during adolescence cross sectional and longitudinal studies. *Helv Paediatr Acta* 1974; 29: 61-72.
79. YEN S, VICIC W. Serum follicle stimulating hormone levels in puberty. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 106: 134-137.
80. ROY M, SEMPE M, ORSSAUD E, PEDRON G. Evolution clinique de la puberte de la fille. Etude longitudinale somatique de 80 adolescentes. *Arch Fr Pediatr* 1972; 29: 155-168.
81. VERCAUTEREN M, SUSANNE C. The secular trend of height and menarche in Belgium: are there any signs of a future stop?. *Eur J Pediatr* 1985; 144: 306-309.
82. ROSENFELD R. Normal and almost normal precocious variations in pubertal development premature pubarche and premature thelarche revisited. *Horm Res* 1994; 41: 7-13.
83. WYSHAK G, FRISCH R. Evidence for a secular trend in age of menarche. *New England J Med* 1982; 306: 1033-1035.
84. TANNER J. Trend towards earlier menarche in London, Oslo, Copenhagen. The Netherland and Hungary. *Nature* 1973; 243: 95-96.
85. ROBERTS D, DANSKIN M, CHIM S. Menarcheal age in Northumberland. *Acta Paediatr Scand* 1975; 64: 845-852.
86. CASADO DE FRÍAS E. El crecimiento y sus trastornos. Discurso de ingreso en la Real Academia de Medicina. Madrid, 1992.
87. TOJO R, LEIS R, MAESTRO J. Evolución del crecimiento, maduración y desarrollo humano en Galicia y España 1900-1983. En: M Pombo. Endocrinología Pediátrica. Díaz de Santos. Madrid, 1990.

-
88. TISSERAND-PERRIER M. Etudes comparatives des certains processus de croissance chez les jumeaux. *J Genet Hum* 1953; 2: 87-102.
89. WEIR J, DUNN J, JONES E. Race and age at menarche. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 111: 594-596.
90. FRISEH R, REVELLE R. Height and weight at menarche and a hypothesis of critical body weight and adolescent eventy. *Science* 1970; 169: 397-399.
91. NIELSEN C, SKAKKEBEAK N, RICHARDSON D, DARLING J, HUNTER W, JORGENSEN W. Onset of the release of spermatozoa (spermache) in boys in relation age, testicular growth, pubic hair and height. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 532-535.
92. POLHEMUS D. Ovarian maturation and cyst formation in children. *Pediatrics* 1953; 11: 588-594.
93. PETERS H, BYSKOV A, GRINSTER J. The development of the ovary during childhood in health and disease. En: Coutts JRT ed. *Functional morphology of the human ovary*. Lancaster MTP Press 1981.
94. ARRIGO T, ZIMBARO G, BARTIROMO G, SIRACUSANO M, MANRI C, VENTURA M, DE LUCA F. L'ecografia pelvica nella diagnostica differenziale fra telarca precoce isolato e pubertà precoce vera. *Min Ped* 1988; 40: 269-272.
95. HALLER J, SCHNEIDER M, KASSNER E, STAIANO S, NOYER M, CAMPOS E, McPHERSON H. Ultrasonography in pediatric gynecology and obstetrics. *Am J Roentgenol* 1977; 128: 423-429.
96. SAMPLE W, LIPPE B, GYEPES M. Grey scale ultrasonography of the normal female pelvis. *Radiology* 1977; 25: 477-479.
97. LIPPE B, SAMPLE F. Pelvic ultrasonography in pediatric and adolescent endocrine disorders. *J Pediatr* 1978; 92: 897-902.
98. STANPHOPE R, JACOBS H, BROOK C. Ovarian ultrasound assessment in normal children, idiopathic precocious puberty and during low dose pulsatile

GnRH therapy of hypogonadotrophic hypogonadism. *Arch Dis Child* 1985; 16: 116-119.

99. SALARDI S, ORSINI L, CACCIARI E, BOVICELLI L, TASSONI P, REGGIANI A. Pelvic ultrasonography in premenarcheal girls: relation to puberty and sex hormone concentrations. *Arch Dis Child* 1985; 60: 120-125.

100. ORSINI L, VENTUROLI S, LORUSSO R, PLUCHINOTTO V, ARADISI R, BOVICELLI L. Ultrasonic findings in polycystic ovarian disease. *Fertil steril* 1985; 43: 709-714.

101. ALONSO ORTIZ. Crecimiento fetal. Evaluación perinatal. Mead Johnson. Madrid, 1992.

102. MARSHALL W, TAMSER J. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969; 44: 291-303.

103. TANNER J, WHITEHOUSE R, TAKAISHI M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity and weight velocity. British children 1965. *Arch Dis Child* 1966; 4: 613-635.

104. BOURGUIGNON JP. Variations in duration of pubertal growth: a mechanism compensating for differences in timing of puberty and minimizing their effects on final height. *Acta Paediatr Scand* 1988; 347: 16-24.

105. STANPHOPE R, PREECE M, GRANT D, BROOK C. New concepts of the growth spurt of puberty. *Acta Paediatr Scand* 1988; 347: 30-37.

106. ZACHMANN M, PRADER A, SOBEL E, CRIGLER J, RITZEN E, ATARES M, FERRANDEZ A. Pubertal growth in patients with androgen insensitivity: indirect evidence for the importance of estrogens in pubertal growth of girls. *J Pediatr* 1986; 108: 694-697.

107. MORENO E, TRESGUERRES J. Retrasos del crecimiento. Fisiopatología. Ed Díaz de Santos SA. Madrid, 1992.

-
108. CHATELAIN P, LEJEUNE H, AVALLET O, SAEZ JM. Régulation hormonale de la croissance au moment de la puberté. *Arch Fr Pédiatr* 1992; 49: 27-86.
109. GREILICH W, PYLE S. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2^a ed. Stanford University Press. New York, 1970.
110. TANNER J, WHITEHOUSE R, CAMERON N, MARSHALL W, HEALY M, GOLDSTEIN H. Valoración de la maduración esquelética y predicción de la talla adulta (Método TW2). 2^a ed. Ancora. Barcelona, 1988.
111. MARSHALL W, LIMONGI Y. Skeletal maturity and prediction of age at menarche. *Am Hum Biol* 1976; 3: 235-243.
112. ROCHICCIOLI P. Intérêt des méthodes de prédiction de la taille adulte. *Arch F Pédiatr* 1992; 49: 277-278.
113. DE RIDDER C, BRUNING P, ZONDERLAND M. Body fat mass, body fat distribution and plasma hormones in early puberty in females. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 888-893.
114. CRUZ HERNANDEZ. Publicaciones Médicas. Espaxs. 5^a ed. Barcelona, 1983.
- 114 bis. ARSLANIAN S, KALHAN S. Protein turnover during puberty in normal children. *Am J Physiol* 1996 (*Endocrinol Metab* 33): E79-E84.
115. LOONEY J, OLDHAM D. Normal adolescent development. En: Kaplan H, Sadok B, eds comprehensive textbook of psychiatry. 5^a edición. Williams-Wilkins. Baltimore, 1989.
116. REMSCHMIDT H. Psychosocial milestones in normal puberty and adolescence. *Horm Res* 1994; 41 (Suppl 2): 19-29.
117. BRAUNER R, RAPPAPORT R. Pubertés precoces centrales. *Ann Pédiatr* 1989; 36: 653-658.

-
- 117 bis. LÖPPÖNEN T, SAUKKONEN A, SERLO W, TAPANAINEN P, RUOKONEN A, KNIP M. Accelerated pubertal development in patients with shunted hydrocephalus. *Arch Dis Child* 1996; 74: 490-496.
118. HERMAN-GIDDENS ME, SANDLER AD, FRIEDMAN NE. Sexual precocity in girls. An association with sexual abuse?. *Am J Dis Child* 1988; 142: 431-433.
119. BONEH A, LANDAU H, FRIEDLANDER N. Age and seasonal factors in the incidence of premature sexual development in girls in the Jerusalem area. *Clinical and Investigative Medicine* 1989; 12: 172-174.
120. SAGGERE G, GHIRRI P, DEL VICCHIO A, PAPINI A, PARDI D. Gonadotropin pulsatile secretion in girls with premature menarche. *Horm Res* 1990; 33: 5-10.
121. MAZUR T, CLOPPER R. Pubertal disorders. Psychology and clinical management. *Endocrinol Metab North Am* 1991; 20: 211-230.
122. MONEY J, ALEXANDER D. Psychosexual development and absence of homosexuality in males with precocious puberty. Review of 18 cases. *J New Ment Dis* 1969; 148: 111-113.
123. EHRHARDT A.A, MEYER-BAHLBURG H.F.L. Psychosocial aspects of precocious puberty. *Horm Res* 1994; 41:30-35.
124. LOPPONEN T, SAUKKONEN A, SERLO W, TAPANAINEN P, RUOKONEN A, KNIP M. Accelerated pubertal development in patients with shunted hydrocephalus. *Arch Dis Child* 1996; 74: 490-496.
125. ROMNER B, TRUMPY JH, MARHAUG G, ISAKSSON HJ, ANKE IM. Hypothalamic hamartoma causing precocious puberty treated by surgery: case report. *Surg Neurol* 1994; 41: 306-309.
126. RIETH K, COMITE F, DWYER A, NELSON M, PESCOVITZ O, SHAWKER T, CUTLER G, LORIAUX D. Ct of cerebral abnormalities in precocious puberty. *Am J Roentgenol* 1987; 48: 1231-1238.

-
127. BALAGURA S, SHULMAN K, SOBEL E. Precocious puberty of cerebral origin. *Sunrg Neurol* 1979; 11: 315-326.
128. JUDGE D, KULIN H, PAGE R, SANTEN R, TRAPUKDI S. Hypothalamic hamartoma: a source of luteinizing hormone releasing factor in precocious puberty. *N Engl J Med* 1977; 296: 7-10.
129. PERILONGO G, RIGON F, MURGIA A. Oncologic causes of precocious puberty. *Pediatric hematology and oncology* 1989; 6: 331-340.
130. LYON A, DE BRUYN R, GRANT D. Isosexual precocious puberty in girls. *Acta Paediatr Scand* 1985; 74: 950-955.
131. MAJZOUB J, SCULLY R. A six year old boy with multiple bone lesions, repeated fractures and sexual precocity. *N Engl J Med* 1993; 328: 496-502.
132. IMAI A, FURUNI T, TAMAYA T. Gynecologic tumors and symptoms in childhood and adolescence; 10 years' experience. *Int J Gynecol Obstet* 1994; 45: 227-234.
133. DURA TT, MAYOL BMJ, VAZQUEZ RMA, VILAPLASMA VE, MOYA BM. Pseudopubertad precoz isosexual por tumor de células de la granulosa juvenil. *An Esp Pediatr* 1989; 30: 387-389.
134. ARISAKA O, SHIMURA N, NAKAYAMA Y, YABUTO K, YOSHIZAWA Y, HIRAI Y, YOSHIMINE T, KUWABARA N: Ovarian cysts in precocious puberty. *Clinical Pediatrics* 1989; 28: 44-47.
135. SINNECKER G, WILLIG R, STAHNKE N, BRAENDLE W. Precocious pseudopuberty associated with multiple ovarian follicular cysts and low plasma oestradiol concentrations. *Eur J Pediatr* 1989; 148: 600-602.
136. STOKVIS-BRANTSMA W, VAN WEISSENBRUCH M, WIT J, SCHOEMAKER J, DREXHAGE H. Sexual precocity induced by ovarian follicular cysts, is autoimmunity involved?. *Clin Endocrinol* 1990; 32: 603-612.

-
137. CHASALOW F, GRANOFF A, TSE T. Adrenal steroid secretion in girls with pseudoprecocious puberty due to autonomous ovarian cysts. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 68: 828-834.
138. LEE P. Laboratory monitoring of children with precocious puberty. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148: 369-376.
139. ROSENTHAL S, GRUMBACH M, KAPLAN S. Gonadotropin independent familial sexual precocity with premature Leydig and germinal cell maturation (familial testotoxicosis): effects of a potent luteinizing hormone releasing factor agonist in four cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 571-579.
140. HOLLAND F. Gonadotropin independent precocious puberty. Puberty and its disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991; 20: 191-210.
141. PASQUINO A, TEBALDI L, CIVES C, MACIOCCI M, BOSCHERINI B. Precocious puberty in McCune Albright Syndrome. Progression from gonadotrophin independent to gonadotrophin dependent puberty in a girl. *Acta Paediatr Scand* 1987; 76: 841-843.
142. FEUILLAN P, FORTER C, PESCOVITZ O, HENCH K, SHAWKER T, DWYER A, MALLEY J, BARNER K, LORIAUX L, CUTTER G. Treatment of precocious puberty in the McCune-Albright Syndrome with the aromatase inhibitor testolactone. *N Engl J Med* 1986; 315: 1115-1119.
143. STYNE D. Puberty and its disorders in boys. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991; 20: 43-69.
144. NAKAMURA M, OKABE I, ITOH K. Ovarian microcysts with premature thelarche. *J Pediatr* 1994; 993-995.
145. PERIGNON F, BRAUNER R, ARGYROPOULOU M, BRUNELLI F. Precocious puberty in girls: pituitary height as an index of hypothalamo pituitary activation. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1170-1172.
146. WANG C, ZHONG C, LEUNG A, LOW L. Serum bioactive follicle stimulating hormone levels in girls with precocious sexual development. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 615-619.

-
147. KENNY F, MIDGLEY A, JAFFE R, GARCES L, VAZQUEZ A, TAYLOR F. Radioimmunoassayable serum LH and FSH in girls with sexual precocity, premature, thelarque an adrenarche. *J Clin Endocr Metab* 1969; 29: 1272-1275.
148. GARIBALDI L, ACETO T, WEBER C, PANG S. The relationship between luteinizing hormone and estradiol secretion in female precocious puberty: evaluation by sensitive gonadotropin assays and the leuproline stimulation test. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 851-856.
149. WALDHAUSER F, BOEPPLE P, SCHEMPER M, MANSFIELD M, CROWLEY W. Serum melatonin in central precocious puberty is lower than in age matched prepubertal children. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 793-796.
150. SMITH C, DUNGER D, WILLIAMS A, TAYLOR A, PERRY L, GALE E, PREECE M, SAVAGE M. Relationship between insulin, insulin-like growth factor I, and dehydroepiandrosterone sulfate concentrations during childhood, puberty and adult life. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 932-937.
151. CARA JF, BURSTEIN S, CUTTER L, WITTIAN G, ROSENFELD R. Growth hormone deficiency impedes the rise in plasma insulin-like growth factor I levels associated with precocious puberty. *J Pediatr* 1989; 115: 64-68.
152. WILSON D, KILLEN J, HAMMER L, LITT I, VOSTI C, MINIER B, HAYWARD C, TAYLOR B. Insulin like growth factor I as a reflection of body composition, nutrition and puberty in sixth and seventh grade girls. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 907-912.
153. SCHWARZ H. Transient central sexual precocity in girl. *J Pediatr* 1988; 332-333.
154. PASQUINO A, CIVES C, MACIOCCI M, TEBALDI L, MUSLEH M, BOSCHERINI B. Transient true precocious puberty. A report of five cases. *Eur J Pediatr* 1989; 148: 735-736.
155. FONTOURA M, BRAUNER R, PREVOT C, RAPPAPORT R. Precocious puberty in girls: early diagnosis of a slowly progressing variant. *Arch Dis Child* 1989; 64: 1170-1176.

-
156. STYNE D, HARRIS D, EGLI C, CONTE F, KAPLAN S, RIVIER J, VALE W, GRUMBACH M. Treatment of true precocious puberty with a potent luteinizing hormone-releasing factor agonist: effect on growth sexual maturation, pelvic sonography and the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 142-151.
157. SORGO W, KIRALY E, HOMOKI J, HEINZE E, TELLER W, BIERICH J, MOELLER H, RANKE M, BUTENANDT O, KNORR D. The effects of cyproterone acetate on statural growth in children with precocious puberty. *Acta Endocrinol* 1987; 115: 44-56.
158. ANGELI A, BOCUZZI G, BISBOCCI D. The effect of cyproterone acetate therapy on gonadotrophin response to synthetic luteinizing hormone releasing hormone in girls with idiopathic precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42: 551-560.
159. NEUMAN F. Pharmacology and potential use of cyproterone acetate. *Horm Metab Res* 1977; 9: 1-13.
160. STANHOPE R, PRINGLE P, ADAMS J, JEFFCOATE S, BROOK C. Spontaneous gonadotrophin pulsatility and ovarian morphology in girls with central precocious puberty treated with cyproterone acetate. *Clin Endocrinol* 1985; 23: 547-553.
161. BIERICH J, HELGE H, ZUPPINGER K. Treatment of idiopathic precocious puberty with cyproterone acetate; proceedings of a discussion. Berlin *Horm Res* 1978; 9: 301-312.
162. CHAUSSAIN J, HAMDANI K, SWAENEPOEL. Croissance et puberté précoce. Resultat du traitement par les analogues du LHRH. *Arch Fr Pediatr* 1992; 49: 271-286.
163. USALA A, BLUMER J. Pharmacology of new hormonal therapies in the treatment of pediatric endocrine disorders. *Pediatr Clin North Am* 1989; 36: 1157-1182.

-
164. STIVEL M, KAULI R, KAUFMAN H, LARON Z. Adrenocortical function in children with precocious sexual development during treatment with cyproterone acetate. *Clin Endocrinol* 1982; 16: 163-169.
165. SAVAGE D, SWIFT P. Effect of cyproterone acetate on adrenocortical function in children with precocious puberty. *Arch Dis Child* 1981; 56: 218-222.
166. LORIAUX DL. The pathophysiology of precocious puberty. *Physiology in medicine Hospital Practice*. December 15, 1989.
167. MANASCO PK, PESCOVITZ OH, FEUILLAN PP, HENCH KD, BARNES KM, JONES J, HILL SC, LORIAUX DL. Resumption of puberty after long term luteinizing hormone releasing hormone agonist treatment of central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 368-372.
168. HOLLAND F, FISHMAN L, COSTIGAN D, LEEDER J, FAZEKAS A. D-Ser (TBU)₆ EA₉ LHRH in precocious puberty: pharmacokinetics of sc, IV and intranasal use. *Ped Research* 1985; 19: 633-634.
169. LIN T, LEPAGE M, HENZL M, KIRKLAND J. Intranasal LHRH analogue treatment of idiopathic central precocious puberty in girls. *Ped Research* 1985; 19: 633.
170. PASQUINO A, MUNICCHI G, PUCARELLI I, SEGNI M, MANCINI M, TROIANI S. Combined treatment with gonadotropin releasing hormone analog and growth hormone in central. Precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 948-951.
171. LUDER AS, HOLLAND FJ, COSTIGAN DC, JENNER MR, WIELGOSZ G, FAZEKAS ATA. Intranasal and subcutaneous treatment of central precocious puberty in both sexes with a long acting analog of luteinizing hormone releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 966-972.
172. PARKER K, LEE P. Depot Leuprolide acetate for treatment of precocious puberty. *J Clin Endocrinol* 1989; 69: 689-691.
173. PARKER K, BAENSBAILON R, LEE P. Depot Leuprolide acetate dosage for sexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 50-52.

-
174. LEE PA, PAGE JG, LEUPROLIDE STUDY GROUP. Effects of leuprolide in the treatment of central precocious puberty. *J Pediatr* 1989; 321-324.
175. BOURGUIGNON JP, ULJET UG, VANDEWEGHE M, MALVAUX P, VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX M, CRAEN M, DU CAJU MUL, ERNOULD C. Treatment of central precocious puberty with an intranasal analogue of GnRH (Buserelin). *European Journal of Pediatrics* 1987; 146: 555-560.
176. DONALDSON M, STANHOPE R, LEE T, PRICE D, BROOK C, SAVAGE D. Gonadotrophin responses to GnRH in precocious puberty. Treated with GnRH analogue. *Clin Endocrinol* 1984; 21: 499-503.
177. COMITE F, CASSORLA F, BARNER K, KENECH K, DWYER A, SKERDA M, LORIAUX L, CUTTER G, PESCOVITZ O. Lutenizing hormone releasing analogue therapy of central precocious puberty: long term effect on somatic growth, bone maturation and predict height. *J Am Med Assoc* 1986; 225: 2613-2615.
178. CROWLEY W, COMITE F, VALE W, RIVER J, LORIAUX D, CUTTER G. Therapeutic use of pituitary desensitisation with a long acting LH-RH agonist: a potencial new traetment for idiopathic precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52: 370-372.
179. MANSFIELD MJ, RUDDIN CR, CRIGLER JF, KAROL KA, CRAWFORD JD, BOEPPLE PA, CROWLEY WF. Changes in growth and serum growth hormone and plasma somatomedin-C levels during suppression of gonadal sex steroid secretion in girls with central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 3-9.
180. DI MARTINO-NARDI J, WU R, FISHMAN K, SAENGER P. The effect of long-acting analog of luteinizling hormone releasing hormone on growth hormone secretory dynamies in children with precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 902-906.
181. KAULI R, KORNREICH L, PERTZELAN A, LARON Z. The dynamics of adrenarche in girls with central precocious puberty during gonadotropin

suppressive therapy with the GnRH analog GTRP LHRH. *Reser Hom* 1992; 37:34-36.

182. LAHLOU N, ROGER M, CHAUSSAIN JL, FEINSTEIN MC, SULTAN C, TOUBLANE JE, SCHALLY AV, CHOLLER R. Gonadotropin and L-subunit secretion during long term pituitary suppression by D-Trp6-luteinizing hormone releasing hormone microcapsules as treatment of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 946-953.

183. DI MARTINO-NARDI J, WU R, VARNER R, WONG W.L.T, SAENGER P. The effect of luteinizing hormone releasing hormone analog for central precocious puberty on growth hormone (GH) and GH-binding protein. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 664-668.

184. MANSFIELD, GRIGLER J, KAROL J, CRAWFORD J, BOEPPLE P, GROWLEY W. Decrease in growth hormone (GH) and somatomedin C during LHRH agonist (LHRHa) treatment of central precocious puberty. *Ped Reseach* 1985; 19: 633-634.

185. HARRIS DA, VAN ULJET G, EGLI CA, GRUMBACH MM, KAPLAN SL, STYNE DM, VAINSEL M. Somatomedin-c in normal puberty and in true precocious puberty before and after treatment with a potent luteinizing hormone releasing hormone agonist. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 152-159.

186. STANPHOPE R, PRINGLE P, BROOK C. Growth, growth hormone and sex steroid secretion in girls with central precocious puberty treated with a gonadotrophin releasing hormone (GnRH) analogue. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77: 525-530.

187. KAPPY MS, STUART T, PERELMAN A. Efficacy of leuprolide therapy in children with central precocious puberty. *Am J Dis Child* 1988; 142: 1061-1064.

188. KAMP G, MANASCO P, BARNES K, JONES J, ROSE S, HILL S, CUTTLER G. Loe growqth hormone levels are related to increased body mars index and hormone agonist-treated children with precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metb* 1991; 72: 301-307.

-
189. SKLAR C, ROTHENBERG S, BLUMBERG D, OBERFIELD S, LEVINE L, DAVID R. Suppression of the pituitary gonadal axis in children with central precocious puberty: effects on growth, growth hormone, insulin-like growth factor I and prolactin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 734-738.
190. GALLUZZI F, SATTI R, BINDI G, CHITI G, SEMINARE S, FRANCHI G, BERNI F, LA CAUZA C. Failure of gonadic activity as main cause of decreased growth velocity in CPP treated with LHRHa. *Horm Res International* 1992; 37: 33-35.
191. BRAUNER R, MALANDRY F, RAPPAPORT R. Predictive factors for the effect of gonadotrophin releasing hormone analogue therapy on the height of girls with idiopathic central precocious puberty. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 728-730.
192. KAULI R, KORNREICH L, LARON Z. Pubertad development, growth and final height in girls with sexual precocity after therapy with the GnRH analogue D-TRP-6-LHRH. A report on 15 girls, followed after cessation of gonadotrophin suppressive therapy. *Horm Res* 1990; 33: 11-17.
193. WUDY S, RODENS K, HOMO K, TELLER W. Successful use of tamoxifen in the treatment of incomplete precocious puberty in Mc Cune Albright Syndrome. *Hormone Research* 1992; 37:34-35.
194. TRUNET P, MUELLER P, BHATNAGER A, DICKER J, MONNET G, WHITE G. Open dose-finding study of a new potent and selective nonsteroidal aromatase inhibitor CGS 20267 in healthy male subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 319-323.
195. LAUE L, KENIGSBERG D, PESCOVITZ D, HENEH K, BARNES K, LORIAUX D, CUTTER G. Treatment of familial male precocious puberty with spironolactone and testolactone. *N Engl J Med* 1989; 320: 496-502.
196. HOLLAND F, KIRSCH S, SELBY R. Gonadotropin independent precocious puberty (Testotoxicous), influence of maturational status on response to Ketoconazole. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 328-333.
197. WILKINS. Diagnosis and treatment of endocrine disorders of childhood and adolescence. Ed 3 Thomas Springfield, 1965.

-
198. PASQUINO A, TEBALDI L, CIOSCHI L, CIVES, FINOCCHI G, MACIOCCI M, MANCUSO G, BOSCHERINI B. Premature thelarche: a follow up study of 40 girls. *Arch Dis Child* 1983; 60: 1180-1182.
199. MILLS JL, STOLLY PD, DAVIES J, MOSHANG T. Premature thelarche. Natural history and etiologic investigation. *Am J Dis Child* 1981; 135: 743-749.
200. JENNER M, KELCH R, KAPLAN S, GRUMBACH M. Hoemonal changes in puberty: IV plasma estradiol, LH and FSH in prepuberal children, pubertal females, and in precocious puberty, premature thelarche, hypogonadism and in a child wht a feminizing ovarium tumor. *J Clin Endocr* 1972; 34: 521-530.
201. STANHOPE R, ADAMS J, BROOK C. Fluctuation of breast size in isolated premature thelarche. *Acta Paediatr Scand* 1985; 74: 454-455.
202. PESCOVITZ O, HENCH K, BARNES K, LORIAUX D, CUTTER G. Premature thelarche and central precocious puberty: the relationship between clinical presentation and the gonadotropin response to luteinizing hormone releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 474-479.
203. REITER E, KAPLAN S, CONTE F, GRUMBACH M. Responsivity of pituitary gonadotropes to luteinizing hormone releasing factor in idiopathic precocious puberty, precocious thelarche, precocious adrenarche and in patients treated with medroxyprogesterone, acetate. *Pediatr Res* 1975; 9: 111-116.
204. PASQUINO A, PURACELLI I, PASSERI F, SEGNI M, MANCINI MA, MUNICCHI G. Progression of premature thelarche to central precocious puberty. *J Pediatr* 1995; 126:11-14.
205. LEUNG AKC. Premature thelarque. *The Journal of the Singapore Paediatric Society* 1989; 31: 64-68.
206. FREEDMAN S, KREITZER P, ELKOWITZ S, SOBERMEN N, LEONIDAS J. Ovarian microcysts in girls with isolated premature thelarche. *J Pediatr* 1993; 122: 246-249.

-
207. VAN WINTER J, NOLLER K, ZIMMERMAN D, MELTON L. Natural history of premature thelarche in Olmsted county, Minnesota 1940 to 1984. *J Pediatrics* 1990; 116: 278-280.
208. DRESH C, ARNAL M, PRADER A. Etude de 22 cas de developement premature isole des seins ou premature thelarche. *Helvet Paediatr Acta* 1960; 15: 585-593.
209. RADFAR N, ANSUSINGHA K, KENNY F. Circulating bound and free estradiol and estrone during normal growth and development and in premature thelarche and isosexual precocity. *J Pediatr* 1976; 89: 719-723.
210. LEUNG A, MACARTHUR R, BIRDSELL D, AMUNDSON G. Resolution of prepubertal male gynecomastia following removal of a giant pigmented nevus. *Am Plast Surg* 1985; 15: 167-169.
211. FRENI-TITULAER L, CORDERO J, HADDOCK L, LEBRON G, MARTINEZ R, MILLS J. Premature thelarche in Puerto Rico. A search for environmental factors. *Am J Dis Child* 1986; 140: 1263-1267.
212. BONGIOVANNI A. An epidemic of premature thelarche in Puerto Rico. *J Pediatr* 1983; 103: 245-246.
213. MONTAGUE-BROWN K. Premature thelarche in Puerto Rico. *Am J Dis Child* 1987; 141: 1250-1251.
214. FREJAVILLE E, PAGNI G, CACCIARI E, PIFFERI MC, TRAMONTI C, SANTI V, CESARI C, PARTESOTTI S, ORLANDI C. Breast contact thermography for differentiation between premature thelarche and true precocious puberty. *Eur J Pediatr* 1988; 147: 389-391.
215. CHURESIGAEW S. Natural history of premature thelarche. *J Med Assoc Thai* 1989; 72: 198-201.
216. TENORE A, FRANZERE A, QUATTRIN T, SANDOMENICO M, ALOI G, GALLO T, SANDOMENICO M, ALOI G, GALLO P, MARIANO A, DI MAIO S. Prognostic signs in the evolution of premature thelarche by discriminant analysis. *J Endocrinol Invest* 1991; 14: 375-381.

-
217. STANPHOPE R, BROOK C. Thelarche variant a new syndrome of precocious sexual maturation?. *Acta Endocrinol* 1990; 123: 481-486.
218. SILVERMAN S, MIGEON C, ROSEMBERG E, WILKINS. Precocious growth of sexual hair without other secondary sexual development: premature pubarche a constitutional variation of adolescence. *Pediatrics* 1952; 10: 426-432.
219. IBAÑEZ L, VIRDIS R, POTAU N, ZAMPOLLI M, GHIZZONI L, ALBISU M, CARRASCOSA A, BERNASCONI S, VICENS-CALVET E. Natural history of premature pubarche: an auxological study. *J Clin endocrinol Metab* 1992; 74: 254-257.
220. OBERFIELD SE, MAYES DM, LEVINE LS. Adrenal steroidogenic function in a black and hispanic population with precocious pubarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 76-82.
221. ADANS D, YONG P, COPELAND K: Pubic hair in infancy. *Am J Dis Child* 1992; 146: 149-151.
222. REITER E, FULDAUER V, ROOT A. Secretion of the adrenal androgen, dehydroepiandrosterone sulfate during normal infancy, childhood and adolescence, in sick infants and in children with endocrinologic abnormalities. *J Pediatr* 1977; 90: 766-770.
223. DICZ FALUSY E. Steroid metabolism in the human foetocentral unit. *Acta Endocrinol Copenh* 1969; 61: 649-664.
224. JAFFE R, SERON-FERRE M, CRICKARD K, KORITNIK D, MITCHELL B, HUHTANIEMI I. Regulation and function of the primate fetal adrenal gland and gonad. *Rec Prog Horm Res* 1981; 37: 41-103.
225. KORTH-SCHUTZ S, LEVINE L, NEW M. Dehydroepiandrosterone sulfate (DS) levels a rapid test of abnormal adrenal androgen secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42: 1005-1013.
226. ROSENFELD R, HELLMAN C, ROFFWRG, WEITZMAN E, FUKUSHIMA D, GALLAGHER T. Dehydroisandrosterone is secreted

episodically and synchronously with cortisol by normal man. *J Clin Endocrinol* 1971; 33: 87-92.

227. WARNE G, CARTER J, FAIMAN C, REYES F, WINTER J. Hormonal changes in girls with precocious adrenarche: a possible role for estradiol or prolactin. *J Pediatr* 1978; 92: 743-747.

228. TOSCANO V, BALDUCCI R, ADAMMO M, MANGIANTINI A, CIVES C, BOSCHERIMI B. Changes in steroid pattern following acute and chronic adrenocorticotropin administration in premature adrenarche. *J Steroid Biochem* 1989; 32: 321-326.

229. DICKERMAN Z, GRANT DR, FAIMAN C, WINTER JSD. Intraadrenal steroid concentrations in man: zonal differences and developmental changes. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 1031-1036.

230. OFSTAD J, LAMVIK J, STOA K, EMBERLAND R. Adrenal steroid synthesis in amyloid degeneration located exclusively to the zone reticularis. *Acta Endocrinol* 1961; 37: 321-328.

231. DOHM G. The prepubertal and pubertal growth of the adrenal (adrenarche). *Beitr Pathol* 1973; 150: 357-377.

232. TEMECK J, PANG S, NELSON C, NEW M. Genetic defects of steroidogenesis in premature pubarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 609-617.

233. SPEISER P, DUPONT B, RUBINSTEIN P, PIAZZA A, KASTELAN A, NEW M. High frequency of non classical steroid 21 hydroxylase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985; 37: 650-667.

234. MORRIS AH, REITER EO, GEFFNER ME, LIPPE BM, ITAMI RM, MAYES DM. Absence of nonclassical congenital adrenal hyperplasia in patients with precocious adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 709-715.

235. SKLAR C, KAPLAN S, GRUMBACH M. Lack of effect of oestrogens on adrenal androgen secretion in children and adolescents with a comment on oestrogens and pubic hair growth. *Clin Endocr* 1981; 14: 311-320.

-
236. KIM M, HERRMAN W. In vitro metabolism of dehydroepiandrosterone sulfate in foreskin, abdominal skin and vaginal mucosa. *J Clin Endocr Metab* 1968; 28: 187-191.
237. HAY J, HODGINS M. Metabolism of androgens in vitro by human facial and axillary skin. *J Endocr* 1973; 59: 475-486.
238. POMBO M. *Endocrinología Pediátrica*. Ed Díaz de Santos SA. Madrid, 1990.
239. PICÓ A. Tesis Doctoral. Factores que controlan la velocidad de crecimiento durante el estirón puberal. Facultad de Medicina de la Universidad de Alicante. 1991.
240. HOWARD E. Effects of esterooids on epiphyseodiaphyseal union in prepubertal mice. *Endocrinology* 1963; 72: 11-18.
241. WIERMAN M, BEARDSWORTH D, CRAWFORD J, CRIGLER J, MANSFIELD M, BODE H, BOEPPLE P, KUSHNER D, CROWLEY W. Adrenarche and skeletal maturation during luteinizing hormone releasing hormone analogue suppression of gonadarche. *J Clin Invest* 1986; 77: 121-126.
242. IBAÑEZ L, POTAU N, VIRDIS R, ZAMPOLLI M, TERZI C, GUSSINYE M, CARRASCOSA A, VICENS-CALVET E. Post pubertal outcome in girls diagnosed of premature pubarche during childhood: increased frequency of functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1599-1603.
243. SINNECKER G, WILLING R, STAHNKE N, BRAENDLE W. Pubarquia pseudoprecoz asociada a multiples quistes ováricos y bajas concentraciones de estrógeno en sangre. *Acta Pediátrica Española* 1990; 48: 259-261.
244. SIEGEL S, FINEGOLD D, URBAN M, McVIE R, LEE P. Premature pubarche: etiological heterogeneity. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 239-247.
245. SAENGER P. Editorial: Premature adrenarche: a normal variant of puberty?. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 72: 236-238.

-
246. EDDY R, GILLILAND P, IBARRA J, MCMURRY J, THOMPSON J. Human growth hormone release: comparison of provocative test procedures. *Am J Med* 1974; 56: 179-185.
247. FRASIER S. A review of growth hormone stimulation test in children. *Pediatrics* 1974; 53: 929-937.
248. LANES R. Diagnostic limitations of spontaneous growth hormone measurements in normally growing prepubertal children. *Am J Dis Child* 1989; 134: 1284-1286.
249. SIEGEL S, BECKER D, LEE P, GUTAI J, FOLEY T, DRASH A. Comparison of physiologic and pharmacologic assessment of growth hormone secretion. *Am J Dis Child* 1984; 138: 540-543.
250. VELDHUIS J, JOHNSON M. Cluster analysis: a simple versatile and robust algorithm for endocrine pulse detection. *Am J Physiol* 1986; 250: 486-493.
251. SPILIOTIS B, AUGUST G, HUNG W, SONIS W, MENDELSON W, BERCU B. Growth hormone neurosecretory dysfunction. *Jama* 1984; 251: 2223-2230.
252. HINDSMARSH P, SMITH P, TAYLOR B, PRINGLE P. Comparison between a physiological and a pharmacological stimulus of growth hormone secretion: response to stage IV sleep. *Lancet* 1985; 2: 1033-1035.
253. HASHIDA S, ISHIKAWA E, NAKAGAWA K, OHTAKI S, ICHIOKA T, NAKAJIMA K. Demonstration of human growth hormone in normal urine by a highly specific and sensitive sandwich enzyme immuno assay. *Anal Lett* 1985; 18: 1623-1634.
254. UNDERWOOD I, AZUMI K, VOINA S. Growth hormone levels during sleep in normal and growth hormone deficient children. *Pediatrics* 1971; 48: 946-954.
255. HANSEN K. Immunoreactive growth hormone in human urine. *Acta Endocrinol* 1972; 71: 665-676.

256. ALFAYATE R, MAURI M, MIRALLES C, SORIA F. Determinación de la hormona de crecimiento en orina. Correlación con la secreción integrada plasmática. *Endocrinología* 1990; 37:156.
257. GRANADA M, SANMARTI A, LUCAS A, SALINAS I, CUATRECASAS J, FOZ M, CARRASCOSA A, AUDI L. Clinical usefulness of urinary growth hormone measurements in normal and short children according to different expressions of urinary growth hormone data. *Pediatr Res* 1992; 32: 73-76.
258. HASHIDA S, ISHIKAWA E, MOHRI Z, NAKANISMI T, NOGUCHI H, MURAKAMI Y. Sensitive sandwich enzyme immunoassay of human growth hormone (hGH) in serum and urine using monoclonal antibody-coated polystyrene balls. *Endocrinol Jpn* 1988; 35: 171-180.
259. GIRARD J, PAMPALONE A, EBERLE A, BAUMAN N. Growth hormone in urine: development of an ultrasensitive assay applicable to plasma and urine. *Horm Res* 1987; 28: 71-80.
260. BULLEN M, WILKIN T. Growth hormone in urine: a simple linked immunoassay for the district general hospital. *Acta Paediatr Scand* 1990; 356 poster 131.
261. GIRARD J, CELNIKER A, PRICE A, TANAKA T, WALKER J, WELLING K, ALBERTSSON-WIKLAND K. Urinary measurement of growth hormone secretion. *Acta Paediatr Scand (Supp)* 1990; 366: 149-154.
- 262.- BARRIOS V, POZO J, ARGENTE J. Aspectos metodológicos de la determinación de la hormona de crecimiento en orina. *An Esp Pediatr* 1993; 38: 193-197.
263. BAUMAN G, ABRAMSON E. Urinary growth hormone in man: evidence for multiple molecular forms. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 305-311.
264. OKUNO A, YANO K, ITOH Y, HASHIDA S, ZENICHIMOHRI E, MURAKAMI Y. Urine growth hormone determinations compared with other methods in the assessment of growth hormone secretion. *Acta Paediatr Scand (Suppl)* 1987; 337: 74-81.

-
265. SUKEGAWA I, NIZUKA N, TAKANO K, ASAKAWA K, HORIKAWA R, HASHIDA S, ISHIKAWA E, MOHRI Z, MURAKAMI Y, SHIZUME K. Urinary growth hormone (GH) measurements are useful for evaluating endogenous GH secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 1119-1123.
266. ALBINI C, QUATTRIN T, VANDLEN R, MACGILLIVRAY M. Quantitation of urinary growth hormone in children with normal and abnormal growth. *Pediatr Res* 1988; 23: 89-92.
267. HATTORI N, KATO Y, MURAKAMI Y, HASHIDA S, ISHIKAWA E, MOHRI Z. Urinary growth hormone levels measured by ultrasensitive enzyme immunoassay in patients with renal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 727-732.
268. HATTORI N, SHIMATSU A, YAMANAKA C, MOMOI T, IMURA M. Nocturnal urinary growth hormone excretion in children with short stature. *Acta Endocrinol* 1988; 119: 113-117.
269. HIRSHBERG R, KOPPLE J. Effects of growth hormone on GFR and renal plasma flow in man. *Kidney Int* 1987; Suppl 22: 21-24.
270. LUNT H, TUCKER A, BULLEN H, GIBBS C, WILKIN T. Overnight urinary growth hormone measurement in the diagnosis of acromegaly. *Clin Endocrinol* 1990; 33: 205-212.
271. SUKEGAWA I, HIZUKA N, TAKANO K, ASAKAWA K, HORIKAWA R, HASHIDA S, ISHIKAWA E, MOHRI Z, MURAKAMI Y, SHIZUME K. Measurement of nocturnal urinary growth hormone values. *Acta Endocrinol* 1989; 121: 290-296.
272. WALKER J, WOOD P, WILLIAMSON S, BETTS P, EVANS A. Urinary growth hormone excretion as a screening test for growth hormone deficiency. *Arch Dis Child* 1990; 65: 89-92.
273. HOKKEN-KOELEGA A, HACKENG W, STIJNEN T, WIT J, MUINCK S, DROP S. Twenty four hour plasma growth hormone (GH) profiles, urinary GH excretion, and plasma insulin like growth factor I and II levels in prepubertal

children with chronic renal insufficiency and severe growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 688-695.

274. PAN F, STEVENSON J, DONALDSON D, LEVY J, WIEGMANN T, MOORE W. Correlation of urinary albumin and B-2-microglobulin and growth hormone excretion in patients with Diabetes Mellitus and short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 611-617.

275. TANAKA T, YOSHIZAWA A, MIKI Y, ITO J, TANAKA M, TANAE A, YOKOYA S, HIBI I. Clinical usefulness of urinary growth hormone measurement in short children. *Acta Paediatr Scand (Suppl)* 1990; 366: 155-158.

276. ALBINI C, SOTOS J, SHERMAN B, JOHANSON A, CELNIKER A, HPWOOD N, QUATTRIN T, MILLS B, MACGILLIVRAY M: Diagnostic significance of urinary growth hormone measurements in children with growth failure: correlation between serum and urine growth hormone. *Pediatr Res* 1991; 29: 619-622.

277. KOHNO H, HONDA S. Low urinary growth hormone values in patients with Turner's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 619-622.

278. KIDA K, ITO T, HAYASHI M, KAINO Y, GOTO Y, IKEUCHI M, MATSUDA H. Urinary excretion of human growth hormone in children with short stature: correlation with pituitary secretion of human growth hormone. *J Pediatr* 1992; 120: 233-237.

279. CROWNE E, WALLACE W, SHALET S, ADDISON G, PRICE D. Relationship between urinary and serum growth hormone and pubertal status. *Arch Dis Child* 1992; 67: 91-95.

280. SANTEN R, BARDIN C. Episodic luteinizing hormone secretion in man: pulse analysis, clinical interpretation, physiologic mechanism. *J Clin Invest* 1973; 52: 2617-2619.

281. CLIFTON D, STEINER R. Cycle detection: a technique for estimating the frequency and amplitude of episodic fluctuations in blood hormone and substrate concentrations. *Endocrinology* 1983; 112: 1057-1060.

-
282. VELDHUIS J, JOHNSON M. Cluster analysis: a simple, versatile and robust algorithm for endocrine pulse detection. *Am J Physiol* 1986; 250E: 486.
283. MERRIAN G, WACHTER K. Algorithm for the study of episodic hormone secretion. *Am J Physiol* 1982; 243: E310.
284. VELDHUIS J, EVANS W, ROGEL A, DRAKE C, THORNER M, MERRIAN G, JOHNSON M. Performance of LH pulse detection algorithms at rapid rates of venous samplings in humans. *Am J Physiol* 1984; 247: 554E.
285. RAPPAPORT R, PREVOT C, BRAUNER R. Somatomedin C and growth in children with precocious puberty: a study of the effect of the level of growth hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 1112-1117.
286. ARGENTE J, HERVÁS F, BARRIOS V, POZO J, MUÑOZ M, GONZÁLEZ S. Valores normales de glucorónido de 3 α -androstano diol, proteína transportadora de los esteroides sexuales, testosterona total, testosterona libre, estradiol, delta4-androstendiona, sulfato de dehidroepiandrosterona y 17 hidroxiprogesterona en la infancia, adolescencia y época adulta en ambos sexos, modificaciones en función de la edad y el sexo. *Endocrinología* 1993; 40:75-84.
287. PIENKOWSKI C, TAUBER M, BELADI N, BAUNIN C, DESLAUGIERS B, PIGEON P, ROCHICCIOLI P. Que faire devant un kyste folliculaire ovarien symptomatique chez la petite fille? *Arch Pediatr* 1994; 1: 903-907.
288. KAPLAN S. Clinical Pediatric Endocrinology. Second edition W.B. Saunders Company 1982.
289. BRIDGES N, COOKE A, HEALY M, HINDMARSH P, BROOK C. Ovaries in sexual precocity. *Clin Endocrinol* 1995; 42: 135-140.
290. SALARDI S, ORSINI L, CACCIARI E, PARTESOTTI S, BRONDELI L, CICOGNANI A, FREJAVILLE E, PLUCHINOTTE V, TONIOLI S, BAVICELLI L. Pelvic ultrasonography in girls with precocious puberty congenital adrenal hyperplasia, obesity or hirsutism. *J Pediatr* 1988; 112: 880-887.

-
291. STANPHOPE R, BROOK C. Trastornos en la pubertad. *Endocrinología Clínica Pediátrica*. Charles GD Brook. ANCORA S.A. 1989.
292. BRIDGES N, MATHEWS D, HINDMARSH P, BROOK C. Changes in gonadotropin secretion during childhood and puberty. *J Endocrinol* 1994; 141: 169-176.
293. BRIDGES N, HINDMARSH P, MATHEWS D, BROOK C. The effect of changing gonadotropin releasing hormone pulse frequency on puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 841-847.
294. PASQUINO A, PICCOLO F, SALAMANDRE A, MAEVASO M, ORBLANI R, BOSCHERINI B. Hypothalamic-pituitary-gonadotropic function in girls with premature thelarche. *Arch Dis Child* 1980; 55: 941-944.
295. LLICKI A, PRAGER L, KAULI R, KAUFMAN H, SCHACHTER A, LARON Z. Premature thelarche: natural history and sex hormone secretion in 68 girls. *Acta Paediatr Scand* 1984; 73: 756-762.
296. NAKAYAMA Y, WONDISFORD F, LASH R, BALE A, WEINTRAUB F, CULTER G, RADOVICK S. A nalysis of gonadotropin releasing hormone gene structure in families with familial central precocious puberty and idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 1233-1238.
297. DUNIC M, TAJIC M, MARDESIC D, KALAFATIC Z. Premature thelarche: a possible adrenal disorder. *Arch Dis Child* 1982; 57: 200-203.
298. BECK W, STUBBE P. Pulsatile secretion of luteinizing hormone and sleeprelated gonadotropin rhythms in girls with premature thelarche. *Pediatrics* 1984; 141: 168-170.
299. WITCHEL S, BAENS-BAILON R, LEE P. Treatment of central precocious puberty: comparison of urinary gonadotropin excretion and gonadotropin-releasing hormone (GnRH) stimulation tests in monitoring GnRH analog therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1353-1356.

300. STANHOPE R, PRINGLE P, BROOK C. Growth, growth hormone and sex steroid secretion in girls with central precocious. Puberty treated with a gonadotropin releasing hormone (GnRH) analogue. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77: 525-530.

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA

ANEXO: " PACIENTES "

de

**VALORACIÓN DE LOS PARÁMETROS
CLÍNICOS, RADIOLÓGICOS, ECOGRÁFICOS
Y HORMONALES EN PACIENTES
CON SITUACIONES CLÍNICAS
DE ADELANTO PUBERAL**

(Telarquia precoz, pubarquia precoz y pubertad precoz verdadera)

M^a Elena Noya Beiroa

Dirección:

Prof. Dr. Enrique Casado de Frías
Catedrático de Pediatría

Madrid, Octubre de 1996

**DATOS DE LOS PACIENTES
CON
ADELANTO PUBERAL**

CASO N° 1: C.M.G.

SEXO: Mujer FECHA DE NACIMIENTO: 10-08-85

EDAD AL INICIO DEL DESARROLLO PUBERAL: 3.6 años

EDAD CRONOLÓGICA: 6.6 años

EDAD ÓSEA: 6.9 años (0.36 U.D.S.)

PESO AL INICIO DEL ESTUDIO (Kg): 27.8 (P90-97)

TALLA AL INICIO DEL ESTUDIO (cm): 117.4 (P50)

DESARROLLO PUBERAL (Tanner): Telarquia 1 Pubarquia 3

VELOCIDAD DE CRECIMIENTO (cm/año): 5 (P16)

ECOGRAFÍA PÉLVICA: * volumen ovario Derecho (ml): 0.37

* volumen ovario izquierdo (ml): 0.76

* longitud uterina (cm): 3.4

TALLA PATERNA (cm): 163.8

TALLA MEDIA PARENTERAL(cm): 160.1

TALLA MATERNA (cm): 156.4

TALLA GENÉTICA (cm): 153.6

DATOS HORMONALES:

ESTRADIOL (pg/ml): 14

TESTOSTERONA (ng/ml):

DHAS (ng/ml): 102

DELTA 4 ANDROSTENDIONA (ng/ml):

GH URINARIA (ng/ml): 0.09

*** PERFIL NOCTURNO DE LA LH:**

Tiempo (horas): 23:30h 00:00h 00:30h 01:00h 01:30h 02:00h 02:30h 03:00h 03:30h

LH (μU/ml): 0.4 0.1 0.5 0.3 0.1 0.1 0.1 0.5 0.5

Tiempo (horas): 04:00h 04:30h 05:00h 05:30h 06:00h 06:30h 07:00h

LH (μU/ml): 0.2 0.1 0.1 0.2 0.1 0.6 0.7

CASO N° 1: C.M.G.*** PERFIL NOCTURNO DE LA FSH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
FSH (μ U/ml):	0.9	0.9	0.8	1.8	2.5	2.6	2.8	2.2	2.3
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
FSH (μ U/ml):	2.0	1.4	1.6	1.7	1.5	1.6	1.6		

*** PERFIL NOCTURNO DE LA GH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
GH (ng/ml):	0.5	0.3	0.4	0.7	3.9	3.5	2.2	1.2	0.3
Tiempo (horas):	04:00	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
GH (ng/ml):	0.3	0.3	0.3	0.4	0.8	5.1	4.4		

*** SECRECIÓN DE LA LH TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
LH (μ U/ml):	0.7	1.0	2.0	2.0	2.0	0.9

*** SECRECIÓN DE LA FSH TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
FSH (μ U/ml):	1.6	5.1	8.1	9.8	9.7	9.4

*** SECRECIÓN DE LA GH TRAS EL ESTÍMULO CON GHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
GH (ng/ml):	4.4	3.0	5.3	7.6	7.9	3.0

DIAGNÓSTICO: PUBARQUIA PRECOZ

CASO N° 2: R.S.A.

SEXO: Mujer

FECHA DE NACIMIENTO: 26-11-82

EDAD AL INICIO DEL DESARROLLO PUBERAL: 6.5 años

EDAD CRONOLÓGICA: 8.2 años

EDAD OSEA: 10 años (2.47 U.D.S.)

PESO AL INICIO DEL ESTUDIO (Kg): 31.2 (P75-90)

TALLA AL INICIO DEL ESTUDIO (cm): 140.4 (P90-97)

DESARROLLO PUBERAL: Telarquia 1 Pubarquia 3

VELOCIDAD DE CRECIMIENTO (cm/año): 5.8 (P34)

ECOGRAFÍA PÉLVICA: * volumen ovario Derecho (ml): 0.4

* volumen ovario izquierdo (ml): 0.6

* longitud uterina (cm): 2.8

TALLA PATERNA (cm): 175

TALLA MEDIA PARENTERAL(cm): 168.3

TALLA MATERNA (cm): 161.6

TALLA GENÉTICA (cm): 161.8

DATOS HORMONALES:

ESTRADIOL (pg/ml): 5

TESTOSTERONA (ng/ml):

DHAS (ng/ml): 94.2

DELTA 4 ANDROSTENDIONA (ng/ml): 1.2

GH URINARIA (ng/ml): 14.6

*** PERFIL NOCTURNO DE LA LH:**

Tiempo (horas): 23:30h 00:00h 00:30h 01:00h 01:30h 02:00h 02:30h 03:00h 03:30h

LH (μ U/ml): 0.1 0.1 0.4 0.1 0.7 0.2 0.1 0.2 0.1

Tiempo (horas): 04:00h 04:30h 05:00h 05:30h 06:00h 06:30h 07:00h

LH (μ U/ml): 0.1 0.1 0.1 0.1 0.3 0.3 0.5

CASO N° 2: R.S.A.*** PERFIL NOCTURNO DE LA FSH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
FSH (μ U/ml):	0.5	0.9	1.0	1.0	1.7	0.9	0.7	0.8	0.9
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
FSH (μ U/ml):	0.7	0.8	0.8	0.8	0.7	1.2	0.6		

*** PERFIL NOCTURNO DE LA GH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
GH (ng/ml):	8.2	7.3	17.7	21.1	13.2	9.2	10.6	19.9	9.9
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
GH (ng/ml):	8.7	8.9	8.4	7.5	6.0	9.4	19.6		

*** SECRECIÓN DE LA LH TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
LH (μ U/ml):	0.1	4.5	4.4	3.5	3.2	2.3

*** SECRECIÓN DE LA FSH TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
FSH (μ U/ml):	1.6	15.8	17.8	16.3	17.0	14.9

*** SECRECIÓN DE LA GH TRAS EL ESTÍMULO CON GHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
GH (ng/ml):	8.2	16.4	13.4	10.2	11.3	7.8

DIAGNÓSTICO: PUBARQUIA PRECOZ

CASO N° 3: R.G.A.

SEXO: Mujer

FECHA DE NACIMIENTO: 29-06-82

EDAD AL INICIO DEL DESARROLLO PUBERAL: 4.0 años

EDAD CRONOLÓGICA: 7.9 años

EDAD OSEA: 9.2 años (1.28 U.D.S.)

PESO AL INICIO DEL ESTUDIO (Kg) : 32.3 (P90)

TALLA AL INICIO DEL ESTUDIO (cm) : 131.6 (P90-97)

DESARROLLO PUBERAL: Telarquía 1 Pubarquía 3

VELOCIDAD DE CRECIMIENTO (cm/año) : 4.7 (P 21)

ECOGRAFÍA PÉLVICA: * volumen ovario Derecho (ml) : 0.8

* volumen ovario Izquierdo (ml) : 0.5

* longitud uterina (cm) : 2

TALLA PATERNA (cm) : 160.3

TALLA MEDIA PARENTERAL(cm) : 154.9

TALLA MATERNA (cm): 149.6

TALLA GENÉTICA (cm) : 148.4

DATOS HORMONALES:

ESTRADIOL (pg/ml) : 1.2

TESTOSTERONA (ng/ml) :

DHAS (ng/ml) : 89.7

DELTA 4 ANDROSTENDIONA (ng/ml) : 1.8

GH URINARIA (ng/ml) : 7

*** PERFIL NOCTURNO DE LA LH:**

Tiempo (horas): 23:30h 00:00h 00:30h 01:00h 01:30h 02:00h 02:30h 03:00h 03:30h

LH (μ U/ml): 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1

Tiempo (horas): 04:00h 04:30h 05:00h 05:30h 06:00h 06:30h 07:00h

LH (μ U/ml): 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1

CASO N° 3: R.G.A.*** PERFIL NOCTURNO DE LA FSH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
FSH (μ U/ml):	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
FSH (μ U/ml):	0.05	0.05	0.05	0.2	0.2	0.6	0.05		

*** PERFIL NOCTURNO DE LA GH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
GH (ng/ml):	0.8	3.3	3.4	1.2	5.8	6.8	4.5	1.4	1.0
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
GH (ng/ml):	0.9	0.3	0.8	0.6	2.7	4.9	1.7		

*** SECRECIÓN DE LA LH TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
LH (μ U/ml):	1.3	2.4	1.9	1.7	1.5	1.0

*** SECRECIÓN DE LA FSH TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
FSH (μ U/ml):	0.05	1.5	3.1	3.0	2.5	1.5

*** SECRECIÓN DE LA GH TRAS EL ESTÍMULO CON GHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
GH (ng/ml):	0.3	2.2	5.5	10.8	9.7	5.5

DIAGNÓSTICO: PUBARQUIA PRECOZ

CASO N° 4: L.G.M.*** PERFIL NOCTURNO DE LA FSH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
FSH (μ U/ml):	1.0	1.1	1.1	0.8	1.8	0.6	0.4	0.6	0.6
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
FSH (μ U/ml):	1.3	0.5	0.7	0.6	0.7	0.3	0.3		

*** PERFIL NOCTURNO DE LA GH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
GH (ng/ml):	3.4	3.9	2.7	1.2	1.0	0.3	0.3	2.1	14.2
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
GH (ng/ml):	10.8	3.9	4.7	3.3	0.9	1.9	2.1		

*** SECRECION DE LA LH TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
LH (μ U/ml):	0.1	1.0	2.5	2.5	2.0	3.0

*** SECRECION DE LA FSH TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
FSH (μ U/ml):	0.5	4.5	7.5	10.0	12.0	13.0

*** SECRECION DE LA GH TRAS EL ESTÍMULO CON GHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
GH (ng/ml):	1.1	4.9	5.8	10.5	10.7	10.8

DIAGNÓSTICO: PUBARQUIA PRECOZ

CASO N° 5: P.L.S.**PERFIL NOCTURNO DE LA FSH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
FSH (μ U/ml):	0.6	0.5	0.6	0.5	0.5	0.6	1.0	0.7	0.9
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
FSH (μ U/ml):	0.5	0.2	0.5	0.5	0.5	1.5	0.6		

*** PERFIL NOCTURNO DE LA GH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
GH (ng/ml):	0.6	2.2	0.5	0.3	6.1	20.6	2.8	0.3	0.3
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
GH (ng/ml):	3.4	6.3	1.8	0.9	0.9	0.9	0.4		

*** SECRECIÓN DE LA LH TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
LH (μ U/ml):	0.1	3.3	4.0	2.4	1.3	1.0

*** SECRECIÓN DE LA FSH TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
FSH (μ U/ml):	0.4	9.4	13.8	10.8	9.7	7.0

*** SECRECIÓN DE LA GH TRAS EL ESTÍMULO CON GHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
GH (ng/ml):	0.0	24.3	34.7	21.5	14.4	6.4

DIAGNÓSTICO: PUBARQUIA PRECOZ

CASO N° 6: D.R.S.

SEXO: Hombre **FECHA DE NACIMIENTO:** 20-07-83
EDAD AL INICIO DEL DESARROLLO PUBERAL: 6.0 años
EDAD CRONOLÓGICA: 8.8 años
EDAD ÓSEA: 10.2 años (1.09 U.D.S.)
PESO AL INICIO DEL ESTUDIO (Kg): 35.5 (P90-97)
TALLA AL INICIO DEL ESTUDIO (cm): 138 (P88)
DESARROLLO PUBERAL: Telarquia 1 Pubarquia 2
VELOCIDAD DE CRECIMIENTO (cm/año): 5.5
VOLUMEN TESTICULAR (ml): 4
TALLA PATERNA (cm): 165 **TALLA MEDIA PARENTERAL(cm):** 161.5
TALLA MATERNA (cm): 158.1 **TALLA GENETICA (cm):** 168

DATOS HORMONALES:

ESTRADIOL (pg/ml):
TESTOSTERONA (ng/ml): 0.69
DHAS (ng/ml): 95
DELTA 4 ANDROSTENDIONA (ng/ml): 0.9
GH URINARIA (ng/ml): 8.91

*** PERFIL NOCTURNO DE LA LH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
LH (μU/ml):	0.9	0.1	0.1	3.3	1.3	1.9	1.0	1.1	0.9
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
LH (μU/ml):	3.2	1.6	1.8	1.9	1.3	0.4	0.4		

CASO N° 6: D.R.S.*** PERFIL NOCTURNO DE LA FSH:**

Tiempo (horas): 23:30h 00:00h 00:30h 01:00h 01:30h 02:00h 02:30h 03:00h 03:30h

FSH ($\mu\text{U/ml}$): 0.8 0.6 0.7 0.6 0.7 1.1 0.9 1.1 0.8

Tiempo (horas): 04:00h 04:30h 05:00h 05:30h 06:00h 06:30h 07:00h

FSH ($\mu\text{U/ml}$): 1.1 1.1 0.9 1.2 0.8 1.0 0.9

*** PERFIL NOCTURNO DE LA GH:**

Tiempo (horas): 23:30h 00:00h 00:30h 01:00h 01:30h 02:00h 02:30h 03:00h 03:30h

GH (ng/ml): 0.7 0.3 2.1 5.6 5.3 5.0 6.8 1.2 1.8

Tiempo (horas): 04:00h 04:30h 05:00h 05:30h 06:00h 06:30h 07:00h

GH (ng/ml): 5.2 5.6 5.8 1.3 0.4 0.3 0.3

*** SECRECIÓN DE LA LH TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas): 07:30h 08:00h 08:15h 08:30h 09:00h 09:30h

LH ($\mu\text{U/ml}$): 2.2 6.1 5.8 5.6 4.5 3.4

*** SECRECIÓN DE LA FSH TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas): 07:30h 08:00h 08:15h 08:30h 09:00h 09:30h

FSH ($\mu\text{U/ml}$): 0.7 1.3 1.6 1.6 1.5 1.8

*** SECRECIÓN DE LA GH TRAS EL ESTÍMULO CON GHRH:**

Tiempo (horas): 07:30h 08:00h 08:15h 08:30h 09:00h 09:30h

GH (ng/ml): 0.3 0.8 1.8 3.7 3.4 1.5

DIAGNÓSTICO: PUBARQUIA PRECOZ

CASO N° 7: B.B.G.*** PERFIL NOCTURNO DE LA FSH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
FSH (μ U/ml):	1.3	1.1	1.5	1.5	1.5	1.3	2.6	2.4	2.2
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
FSH (μ U/ml):	1.7	2.0	2.7	1.9	3.9	8.9	2.8		

*** PERFIL NOCTURNO DE LA GH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
GH (ng/ml):	1.2	0.5	1.7	20.9	16.6	9.5	5.1	4.2	3.7
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
GH (ng/ml):	3.2	3.0	0.9	0.3	1.1	0.3	0.3		

*** SECRECION DE LA LH TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
LH (μ U/ml):	0.1	2.6	3.0	3.1	3.2	2.1

*** SECRECION DE LA FSH TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
FSH (μ U/ml):	2.8	8.9	11.1	12.5	14.0	13.2

*** SECRECION DE LA GH TRAS EL ESTÍMULO CON GHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
GH (ng/ml):	0.3	10.1	24.9	16.9	9.0	8.6

DIAGNOSTICO: PUBARQUIA PRECOZ

CASO N° 8: L.R.J.

* al inicio del estudio

** a los 6 meses

SEXO: Mujer

FECHA DE NACIMIENTO: 29-11-85

EDAD AL INICIO DEL DESARROLLO PUBERAL: 4.2 años

EDAD CRONOLÓGICA: 4.9 años * 5.5 años **

EDAD ÓSEA: 7.2 años * 7.8 años **

PESO (Kg): 23.8 (P90) * 27.4 (P90) **

TALLA (cm): 117.8 (P99) * 122.7 (P100) **

DESARROLLO PUBERAL: Telarquia 3 * / ** Pubarquia 1-2 * / **

VELOCIDAD DE CRECIMIENTO (cm/año): 9.9 (P99) * 9.8 (P99) **

ECOGRAFÍA PÉLVICA: * volumen ovario Derecho (ml): 2.66 * 4.26 **

* volumen ovario Izquierdo (ml): 1.84 * 1.38 **

* longitud uterina (cm): 3.3 * 3.5 **

TALLA PATERNA (cm): 183

TALLA MEDIA PARENTERAL(cm): 173.4

TALLA MATERNA (cm): 163.9

TALLA GENETICA (cm): 166.9

DATOS HORMONALES:

ESTRADIOL (pg/ml): 14.9 * 25 **

TESTOSTERONA (ng/ml):

DHAS (ng/ml): 12 * 12.4 **

DELTA 4 ANDROSTENDIONA (ng/ml): 0.4 * 0.4 **

GH URINARIA (ng/ml): 3.2 * 6.7 **

CASO N° 8: L.R.J.**AL INICIO DEL ESTUDIO:***** PERFIL NOCTURNO DE LA LH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
LH (μ U/ml):	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
LH (μ U/ml):	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1		

*** PERFIL NOCTURNO DE LA FSH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30 h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
FSH (μ U/ml):	0.2	0.0	0.2	0.3	0.4	0.3	0.2	0.3	0.4
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
FSH (μ U/ml):	0.4	0.0	0.0	0.2	0.4	0.5	0.2		

*** PERFIL NOCTURNO DE LA GH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
GH (ng/ml):	0.3	11.6	6.0	4.0	2.0	0.7	0.3	5.0	5.8
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
GH (ng/ml):	6.3	0.3	0.3	0.3	1.2	5.8	1.1		

*** SECRECIÓN DE LA LH TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
LH (μ U/ml):	1.5	3.9	4.0	4.8	4.2	3.8

*** SECRECIÓN DE LA FSH TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
FSH (μ U/ml):	2.8	8.7	14.0	14.5	15.6	17.2

*** SECRECIÓN DE LA GH TRAS EL ESTÍMULO CON GHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
GH (ng/ml):	2.5	8.0	12.0	6.0	2.0	2.0

CASO N° 8: L.R.J.**A LOS 6 MESES:***** PERFIL NOCTURNO DE LA LH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
LH (μ U/ml):	0.1	0.1	0.6	0.1	0.1	0.1	0.1	0.6	0.1
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
LH (μ U/ml):	0.2	0.1	0.1	0.4	0.1	0.1	0.4		

*** PERFIL NOCTURNO DE LA FSH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30 h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
FSH (μ U/ml):	0.9	0.7	0.7	0.1	0.9	0.7	0.8	0.7	1.2
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
FSH (μ U/ml):	0.8	0.9	0.5	0.6	0.8	0.8	0.7		

*** PERFIL NOCTURNO DE LA GH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
GH (ng/ml):	0.7	4.6	5.7	4.4	3.7	1.4	0.3	1.2	2.9
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
GH (ng/ml):	2.8	1.4	0.4	0.2	0.9	0.4	1.6		

*** SECRECIÓN DE LA LH TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
LH (μ U/ml):	0.0	0.2	0.4	0.2	0.3	0.1

*** SECRECIÓN DE LA FSH TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
FSH (μ U/ml):	0.6	0.7	1.0	0.7	0.8	0.6

*** SECRECIÓN DE LA GH TRAS EL ESTÍMULO CON GHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
GH (ng/ml):	0.8	4.0	14.0	17.0	19.5	13.0

DIAGNÓSTICO: TELARQUIA PRECOZ

CASO N° 9: E.L.S.

* al inicio del estudio

** a los 6 meses

SEXO: Mujer

FECHA DE NACIMIENTO: 26-11-83

EDAD AL INICIO DEL DESARROLLO PUBERAL: 2.0 años

EDAD CRONOLÓGICA: 6.5 años * 7.0 años **

EDAD ÓSEA: 7.2 años * 7.9 años **

PESO (Kg): 21.4 (P50) * 23.6 (P50) **

TALLA (cm): 118.2 (P62) * 121.1 (P62) **

DESARROLLO PUBERAL: Telarquia 2 * / ** Pubarquia 1 * / **

VELOCIDAD DE CRECIMIENTO (cm/año): 8.4 (P100) * 5.9 (P53) **

ECOGRAFÍA PÉLVICA: * volumen ovario Derecho (ml): 2.42 * 0.6 **

* volumen ovario izquierdo (ml): 0.93 * 1.14 **

* longitud uterina (cm): 2.9 * 2.8 **

TALLA PATERNA (cm): 169.4

TALLA MEDIA PARENTERAL(cm): 163.2

TALLA MATERNA (cm): 157.2

TALLA GENÉTICA (cm): 156.8

DATOS HORMONALES:

ESTRADIOL (pg/ml): 0.34 * 6.3 **

TESTOSTERONA (ng/ml):

DHAS (ng/ml): 4.8 * 22.2 **

DELTA 4 ANDROSTENDIONA (ng/ml): 0.31 * 0.66 **

GH URINARIA (ng/ml): 0.9 * 6.2 **

CASO N° 9 : E.L.S.**AL INICIO DEL ESTUDIO:***** PERFIL NOCTURNO DE LA LH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
LH (μ U/ml):	0.1	0.1	2.7	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
LH (μ U/ml):	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1		

*** PERFIL NOCTURNO DE LA FSH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30 h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
FSH (μ U/ml):	0.4	0.6	1.0	1.3	1.1	1.5	0.6	0.8	0.6
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
FSH (μ U/ml):	0.5	1.7	0.8	0.5	0.4	0.4	1.1		

*** PERFIL NOCTURNO DE LA GH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
GH (ng/ml):	0.8	9.1	8.5	2.3	7.0	9.0	6.8	4.8	7.0
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
GH (ng/ml):	6.4	4.5	1.4	1.4	10.4	12.5	3.7		

*** SECRECIÓN DE LA LH TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
LH (μ U/ml):	0.6	7.1	6.6	3.9	3.9	2.0

*** SECRECIÓN DE LA FSH TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
FSH (μ U/ml):	3.9	17.7	16.7	19.7	14.8	9.0

*** SECRECIÓN DE LA GH TRAS EL ESTÍMULO CON GHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
GH (ng/ml):	0.3	5.9	10.4	14.7	3.1	0.9

CASO N° 9 : E.L.S.**A LOS 6 MESES:***** PERFIL NOCTURNO DE LA LH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
LH (μ U/ml):	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
LH (μ U/ml):	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1		

*** PERFIL NOCTURNO DE LA FSH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30 h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
FSH (μ U/ml):	0.4	0.5	0.7	0.9	0.8	1.7	1.6	1.5	0.9
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
FSH (μ U/ml):	1.0	0.4	0.9	0.4	1.0	0.9	0.9		

*** PERFIL NOCTURNO DE LA GH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
GH (ng/ml):	0.9	0.6	9.8	6.1	5.9	4.3	1.0	3.2	3.8
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
GH (ng/ml):	1.3	1.0	3.6	3.4	0.6	0.3	0.3		

*** SECRECIÓN DE LA LH TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
LH (μ U/ml):	0.3	2.9	2.9	2.5	1.5	0.5

*** SECRECIÓN DE LA FSH TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
FSH (μ U/ml):	1.2	7.2	10.7	11.4	9.2	6.3

*** SECRECIÓN DE LA GH TRAS EL ESTÍMULO CON GHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
GH (ng/ml):	0.4	14.3	16.1	10.5	10.1	9.0

DIAGNÓSTICO: TELARQUIA PRECOZ

CASO N° 10: C.A.R.

* al inicio del estudio

** a los 6 meses

SEXO: Mujer

FECHA DE NACIMIENTO: 25-03-85

EDAD AL INICIO DEL DESARROLLO PUBERAL: 5.5 años

EDAD CRONOLÓGICA: 5.9 años * 6.5 años **

EDAD ÓSEA: 7.9 años * 8.7 años **

PESO (Kg): 27 (>P97) * 30 (>P97) **

TALLA (cm): 121.2 (>P97) * 123.8 (>P97) **

DESARROLLO PUBERAL: Telarquia 2 * / 2 ** Pubarquia 1 * / 1 **

VELOCIDAD DE CRECIMIENTO (cm/año): 5.5 (P25) * 4.8 (P10) **

ECOGRAFÍA PÉLVICA: * volumen ovario Derecho (ml): 1.30 * 1.80 **

* volumen ovario izquierdo (ml): 7.60 * 3.00 **

* longitud uterina (cm): 3.1 * 3.0 **

TALLA PATERNA (cm): 175

TALLA MEDIA PARENTERAL(cm): 164.0

TALLA MATERNA (cm): 153

TALLA GENÉTICA (cm): 157.5

DATOS HORMONALES:

ESTRADIOL (pg/ml): 18 * 1.5 **

TESTOSTERONA (ng/ml):

DHAS (ng/ml): 75 * 43 **

DELTA 4 ANDROSTENDIONA (ng/ml): 0.7 * 0.4 **

GH URINARIA (ng/ml): 2.1 * 5.3 **

CASO Nº 10: C.A.R.**AL INICIO DEL ESTUDIO:***** PERFIL NOCTURNO DE LA LH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
LH (μ U/ml):	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
LH (μ U/ml):	0.1	0.1	0.3	0.1	0.1	0.1	0.9		

*** PERFIL NOCTURNO DE LA FSH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30 h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
FSH (μ U/ml):	0.5	0.5	0.5	0.6	1.0	0.4	0.6	0.8	0.4
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
FSH (μ U/ml):	0.4	0.5	0.5	0.7	0.7	1.1	0.8		

*** PERFIL NOCTURNO DE LA GH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
GH (ng/ml):	8.4	8.5	5.5	2.3	1.1	0.6	3.9	15.5	6.4
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
GH (ng/ml):	1.8	1.4	6.4	3.4	0.9	0.9	0.6		

*** SECRECIÓN DE LA LH TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
LH (μ U/ml):	0.1	2.5	2.2	1.8	1.4	1.0

*** SECRECIÓN DE LA FSH TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
FSH (μ U/ml):	0.6	14.7	13.0	13.7	12.7	10.0

*** SECRECIÓN DE LA GH TRAS EL ESTÍMULO CON GHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
GH (ng/ml):	1.0	21.0	23.0	20.0	12.5	5.5

CASO N° 10: C.A.R.**A LOS 6 MESES:***** PERFIL NOCTURNO DE LA LH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
LH (μ U/ml):	0.1	0.6	0.1	0.1	0.1	0.1	0.7	0.3	0.1
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
LH (μ U/ml):	0.1	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1		

*** PERFIL NOCTURNO DE LA FSH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30 h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
FSH (μ U/ml):	0.9	1.3	1.4	1.5	1.3	1.0	1.2	1.1	1.1
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
FSH (μ U/ml):	1.1	1.5	1.2	1.1	1.0	0.8	0.9		

*** PERFIL NOCTURNO DE LA GH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
GH (ng/ml):	0.7	0.4	10.1	12.1	5.5	1.3	0.6	0.3	1.1
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
GH (ng/ml):	10.7	6.9	1.9	0.6	0.4	1.0	1.2		

*** SECRECIÓN DE LA LH TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
LH (μ U/ml):	0.3	3.4	3.1	3.0	1.8	1.4

*** SECRECIÓN DE LA FSH TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
FSH (μ U/ml):	0.6	9.8	10.1	11.0	11.0	12.0

*** SECRECIÓN DE LA GH TRAS EL ESTÍMULO CON GHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
GH (ng/ml):	2.0	15.0	21.5	36.0	12.0	1.1

DIAGNÓSTICO: TELARQUIA PRECOZ

CASO N° 11: L.Q.C.

* al inicio del estudio

** a los 6 meses

SEXO: Mujer

FECHA DE NACIMIENTO: 08-03-89

EDAD AL INICIO DEL DESARROLLO PUBERAL: 3.6 años

EDAD CRONOLÓGICA: 8.9 años * 9.4 años **

EDAD ÓSEA: 9.8 años * 11.2 años **

PESO (Kg): 31 (P75) * 35 (P75) **

TALLA (cm): 137.8 (P90) * 139.9 (P88) **

DESARROLLO PUBERAL: Telarquia 3 * / 3 ** Pubarquia 2 - 3 * / 2 -3 **

VELOCIDAD DE CRECIMIENTO (cm/año): 7.2 (>P979) * 4.1 (P8) **

ECOGRAFÍA PÉLVICA: * volumen ovario Derecho (ml): 3.20 * 4.90 **

* volumen ovario izquierdo (ml): 1.30 * 2.80 **

* longitud uterina (cm): 3.4 * 4.9 **

TALLA PATERNA (cm): 168.4

TALLA MEDIA PARENTERAL(cm): 161.9

TALLA MATERNA (cm): 155.5

TALLA GENETICA (cm): 155.4

DATOS HORMONALES:

ESTRADIOL (pg/ml): 42 * 11.2 **

TESTOSTERONA (ng/ml):

DHAS (ng/ml): 72 * 70 **

DELTA 4 ANDROSTENDIONA (ng/ml): 0.5 * 0.6 **

GH URINARIA (ng/ml): 9.2 * 15.9 **

CASO N° 11: L.Q.C.**AL INICIO DEL ESTUDIO:***** PERFIL NOCTURNO DE LA LH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
LH (μ U/ml):	0.1	0.1	1.3	0.1	0.1	1.0	0.1	1.2	0.3
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
LH (μ U/ml):	0.2	0.1	0.3	0.3	0.2	0.1	0.1		

*** PERFIL NOCTURNO DE LA FSH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30 h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
FSH (μ U/ml):	0.5	0.6	0.9	0.9	0.9	1.1	1.9	2.8	2.4
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
FSH (μ U/ml):	2.0	1.6	2.0	3.0	2.7	2.3	2.2		

*** PERFIL NOCTURNO DE LA GH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
GH (ng/ml):	2.7	1.7	14.5	4.3	0.9	7.0	8.3	2.6	1.1
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
GH (ng/ml):	0.5	1.8	10.3	9.0	0.7	0.4	4.3		

*** SECRECIÓN DE LA LH TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
LH (μ U/ml):	0.1	2.0	2.4	2.4	1.8	1.0

*** SECRECIÓN DE LA FSH TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
FSH (μ U/ml):	3.0	8.2	10.2	13.0	12.0	10.0

*** SECRECIÓN DE LA GH TRAS EL ESTÍMULO CON GHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
GH (ng/ml):	3.4	17.8	26.3	27.9	16.8	8.8

CASO N° 11: L.Q.C.**A LOS 6 MESES:***** PERFIL NOCTURNO DE LA LH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
LH (μ U/ml):	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.7	0.1	0.5	0.5
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
LH (μ U/ml):	0.4	0.3	0.1	0.4	0.1	0.2	0.1		

*** PERFIL NOCTURNO DE LA FSH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30 h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
FSH (μ U/ml):	0.6	0.7	0.4	0.5	0.4	2.7	2.4	3.2	3.6
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
FSH (μ U/ml):	3.1	3.1	2.6	2.2	2.1	1.6	1.6		

*** PERFIL NOCTURNO DE LA GH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
GH (ng/ml):	1.1	0.4	0.6	1.6	1.3	10.9	11.2	6.7	5.7
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
GH (ng/ml):	3.0	1.0	0.2	2.0	1.3	1.1	0.5		

*** SECRECIÓN DE LA LH TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
LH (μ U/ml):	0.1	2.0	2.4	2.4	1.8	1.0

*** SECRECIÓN DE LA FSH TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
FSH (μ U/ml):	3.0	8.2	10.2	13.0	12.0	10.0

*** SECRECIÓN DE LA GH TRAS EL ESTÍMULO CON GHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
GH (ng/ml):	3.4	17.8	26.3	27.9	16.8	8.8

DIAGNÓSTICO: TELARQUIA PRECOZ

CASO N° 12: E.T.R.

* al inicio del estudio

** a los 6 meses

SEXO: Mujer

FECHA DE NACIMIENTO: 20-12-83

EDAD AL INICIO DEL DESARROLLO PUBERAL: 7.2 años

EDAD CRONOLÓGICA: 7.5 años * 8.0 años **

EDAD ÓSEA: 7.5 años * 9.3 años **

PESO (Kg): 23.6 (P50) * 24.6 (P50-25) **

TALLA (cm): 119.6 (P32) * 125.3 (P61) **

DESARROLLO PUBERAL: Telarquia 2 * / 2 ** Pubarquia 1 * / 1 **

VELOCIDAD DE CRECIMIENTO (cm/año): ? * 10.9 (P100) **

ECOGRAFÍA PÉLVICA: * volumen ovario Derecho (ml): 3.20 * 2.20 **

* volumen ovario izquierdo (ml): 2.60 * 1.40 **

* longitud uterina (cm): 3.9 * 3.9 **

TALLA PATERNA (cm): 172.0

TALLA MEDIA PARENTERAL(cm): 163.7

TALLA MATERNA (cm): 155.4

TALLA GENÉTICA (cm): 157.2

DATOS HORMONALES:

ESTRADIOL (pg/ml): 11 * 21 **

TESTOSTERONA (ng/ml):

DHAS (ng/ml): 43 * 76 **

DELTA 4 ANDROSTENDIONA (ng/ml): 0.5 * 0.7 **

GH URINARIA (ng/ml): 20 * 16.5 **

CASO N° 12: E.T.R.**AL INICIO DEL ESTUDIO:***** PERFIL NOCTURNO DE LA LH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
LH (μ U/ml):	0.1	0.1	0.4	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
LH (μ U/ml):	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1		

*** PERFIL NOCTURNO DE LA FSH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30 h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
FSH (μ U/ml):	1.3	1.2	1.7	1.3	0.9	1.2	1.5	0.6	1.3
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
FSH (μ U/ml):	1.0	1.1	1.1	1.1	1.0	0.7	1.4		

*** PERFIL NOCTURNO DE LA GH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
GH (ng/ml):	5.7	9.9	9.9	15.4	16.3	20.1	26.4	5.9	1.7
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
GH (ng/ml):	10.2	12.4	13.5	6.0	2.4	1.1	0.9		

*** SECRECIÓN DE LA LH TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
LH (μ U/ml):	0.2	8.9	9.4	9.2	6.5	4.9

*** SECRECIÓN DE LA FSH TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
FSH (μ U/ml):	2.7	9.9	10.5	11.5	10.1	8.1

*** SECRECIÓN DE LA GH TRAS EL ESTÍMULO CON GHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
GH (ng/ml):	1.8	5.9	7.0	4.8	3.1	1.6

CASO N° 12: E.T.R.**A LOS 6 MESES:***** PERFIL NOCTURNO DE LA LH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
LH (μ U/ml):	0.1	0.1	0.1	0.1	4.7	1.8	1.8	0.6	0.3
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
LH (μ U/ml):	0.5	4.9	2.4	1.0	1.5	2.4	1.1		

*** PERFIL NOCTURNO DE LA FSH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30 h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
FSH (μ U/ml):	1.9	1.6	2.0	1.2	3.8	3.5	5.7	2.9	2.1
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
FSH (μ U/ml):	2.5	5.0	3.4	3.2	3.5	3.7	3.1		

*** PERFIL NOCTURNO DE LA GH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
GH (ng/ml):	1.7	1.2	0.6	2.6	1.1	0.4	0.8	1.7	3.8
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
GH (ng/ml):	8.8	15.2	4.5	4.5	2.5	1.4	0.4		

*** SECRECIÓN DE LA LH TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
LH (μ U/ml):	0.2	8.9	9.4	9.2	6.5	4.9

*** SECRECIÓN DE LA FSH TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
FSH (μ U/ml):	2.7	9.9	10.5	11.5	10.1	8.1

*** SECRECIÓN DE LA GH TRAS EL ESTÍMULO CON GHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
GH (ng/ml):	1.8	5.9	7.0	4.8	3.1	1.6

DIAGNÓSTICO: TELARQUIA PRECOZ

CASO N° 13: M.T.D.*** al inicio del estudio****** a los 6 meses****SEXO:** Mujer**FECHA DE NACIMIENTO:** 12-02-84**EDAD AL INICIO DEL DESARROLLO PUBERAL:** 7.4 años**EDAD CRONOLÓGICA:** 8.9 años ***EDAD ÓSEA:** 9.4 años ***PESO (Kg):** 30.5 (P75) ***TALLA (cm):** 126.8 (P50-25) ***DESARROLLO PUBERAL:** Telarquia 3 * Pubarquia 1 ***VELOCIDAD DE CRECIMIENTO (cm/año):** 6.0 (P60) ***ECOGRAFÍA PÉLVICA:** * volumen ovario Derecho (ml): 2.50 *

* volumen ovario izquierdo (ml): 2.40 *

* longitud uterina (cm): 3.8 *

TALLA PATERNA (cm): 164**TALLA MEDIA PARENTERAL(cm):** 160.0**TALLA MATERNA (cm):** 156**TALLA GENÉTICA (cm):** 153.5**DATOS HORMONALES:****ESTRADIOL (pg/ml):** 8.3 ***TESTOSTERONA (ng/ml):****DHAS (ng/ml):** 7.5 ***DELTA 4 ANDROSTENDIONA (ng/ml):** 1.2 ***GH URINARIA (ng/ml):**

CASO N° 13: M.T.D.**AL INICIO DEL ESTUDIO:***** PERFIL NOCTURNO DE LA LH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
LH (μ U/ml):	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.3
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
LH (μ U/ml):	0.1	0.1	0.3	0.1	0.8	0.1	0.1		

*** PERFIL NOCTURNO DE LA FSH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30 h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
FSH (μ U/ml):	0.9	0.9	0.9	0.8	1.9	0.6	0.9	0.7	0.6
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
FSH (μ U/ml):	1.2	0.2	0.7	0.5	0.5	0.6	0.7		

*** PERFIL NOCTURNO DE LA GH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
GH (ng/ml):	2.6	7.5	18.0	10.8	0.8	1.1	29.6	13.2	1.0
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
GH (ng/ml):	1.0	0.4	3.7	0.0	34.3	26.8	0.0		

*** SECRECIÓN DE LA LH TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
LH (μ U/ml):	0.5	5.3	8.2	6.7	4.6	4.0

*** SECRECIÓN DE LA FSH TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
FSH (μ U/ml):	1.3	4.5	6.4	7.0	6.0	7.2

*** SECRECIÓN DE LA GH TRAS EL ESTÍMULO CON GHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
GH (ng/ml):	1.1	6.4	39.7	36.0	45.2	29.7

DIAGNÓSTICO: TELARQUIA PRECOZ

CASO N° 14: S.R.V.

* al inicio del estudio

** a los 6 meses

SEXO: Mujer

FECHA DE NACIMIENTO: 23-02-84

EDAD AL INICIO DEL DESARROLLO PUBERAL: 4.9 años

EDAD CRONOLÓGICA: 5.9 años * 6.6 años **

EDAD ÓSEA: 6.6 años * 7.9 años **

PESO (Kg): 24.4 (P90-97) * 25.0 (P75) **

TALLA (cm): 118.2 (P90) * 125.0 (P90-97) **

DESARROLLO PUBERAL: Telarquia 3 * / 3 ** Pubarquia 1 * / 1 **

VELOCIDAD DE CRECIMIENTO (cm/año): 8.1 (P98) * 7.2 (P90) **

ECOGRAFÍA PÉLVICA: * volumen ovario Derecho (ml): 0.90 * 0.60 **

* volumen ovario izquierdo (ml): 0.80 * 0.30 **

* longitud uterina (cm): 3.0 * 3.4 **

TALLA PATERNA (cm): 170.2

TALLA MEDIA PARENTERAL(cm): 160.6

TALLA MATERNA (cm): 151.1

TALLA GENETICA (cm): 154.1

DATOS HORMONALES:

ESTRADIOL (pg/ml): 4 * 0.1 **

TESTOSTERONA (ng/ml):

DHAS (ng/ml): 30 * 22 **

DELTA 4 ANDROSTENDIONA (ng/ml): 0.5 * 0.7 **

GH URINARIA (ng/ml): 5.7 * 7.8 **

CASO N° 14: S.R.V..**AL INICIO DEL ESTUDIO:***** PERFIL NOCTURNO DE LA LH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
LH (μ U/ml):	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	1.0	0.1	0.2	0.3
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
LH (μ U/ml):	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1		

*** PERFIL NOCTURNO DE LA FSH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30 h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
FSH (μ U/ml):	0.9	0.6	0.7	0.5	0.8	0.7	0.6	1.3	1.7
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
FSH (μ U/ml):	1.7	0.9	1.2	1.5	1.0	1.0	0.8		

*** PERFIL NOCTURNO DE LA GH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
GH (ng/ml):	0.5	0.4	0.8	0.5	0.4	0.6	0.7	6.0	3.8
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
GH (ng/ml):	0.7	0.3	0.5	0.6	0.7	0.4	0.4		

*** SECRECIÓN DE LA LH TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
LH (μ U/ml):	0.1	0.1	4.3	2.7	2.7	2.6

*** SECRECIÓN DE LA FSH TRAS EL ESTIMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
FSH (μ U/ml):	0.7	0.8	6.7	9.2	12.0	11.2

*** SECRECIÓN DE LA GH TRAS EL ESTIMULO CON GHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
GH (ng/ml):	1.3	26.0	26.5	27.0	30.5	6.0

CASO N° 14: S.R.V.**A LOS 6 MESES:***** PERFIL NOCTURNO DE LA LH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
LH (μ U/ml):	1.4	0.1	0.1	2.0	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
LH (μ U/ml):	0.1	0.1	0.1	0.1	0.9	0.1	0.1		

*** PERFIL NOCTURNO DE LA FSH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30 h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
FSH (μ U/ml):	0.4	0.8	0.4	0.9	0.8	0.4	0.5	0.6	0.8
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
FSH (μ U/ml):	0.5	0.5	0.6	0.3	0.7	0.6	0.4		

*** PERFIL NOCTURNO DE LA GH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
GH (ng/ml):	0.2	0.5	0.7	12.3	5.5	2.6	1.4	1.0	2.1
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
GH (ng/ml):	4.0	1.2	0.3	0.7	0.8	1.4	0.4		

*** SECRECIÓN DE LA LH TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
LH (μ U/ml):	0.4	0.2	0.8	1.7	0.7	0.7

*** SECRECIÓN DE LA FSH TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
FSH (μ U/ml):	0.8	1.3	1.0	1.3	0.8	1.3

*** SECRECIÓN DE LA GH TRAS EL ESTÍMULO CON GHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
GH (ng/ml):	8.5	18.2	15.9	10.2	5.0	2.2

DIAGNÓSTICO: TELARQUIA PRECOZ

CASO N° 15: N.P.G.

* al inicio del estudio

** a los 6 meses de iniciado el tratamiento

*** a los 12 meses de iniciado el tratamiento

SEXO: Mujer

FECHA DE NACIMIENTO: 29-11-82

EDAD AL INICIO DEL DESARROLLO PUBERAL: 6.5 años

EDAD CRONOLÓGICA: 7.3 años * 8.1 años ** 9.0 años ***

EDAD ÓSEA: 7.0 años * ? años ** 9.7 años ***

PESO (Kg): 24.6 (P50-25) * 30.0 (P90) ** 40.2 (P90) ***

TALLA (cm): 116.8 (P22) * 121.8 (P25) ** 134.6 (P43) ***

DESARROLLO PUBERAL: Telarquia 3 * / 3 ** / 4 - 5 *** Pubarquia 1 * / 2 ** / 2 - 3 ***

VELOCIDAD DE CRECIMIENTO (cm/año): ? * 6.3 (P79) ** 2.2 (P1) ***

ECOGRAFÍA PÉLVICA: * volumen ovario Derecho (ml): ? * 1.30 ** 1.10 ***

* volumen ovario izquierdo (ml): ? * 1.00 ** 1.10 ***

* longitud uterina (cm): ? * 3.2 ** 4.0 ***

TALLA PATERNA (cm): 170.0

TALLA MEDIA PARENTERAL(cm): 159.7

TALLA MATERNA (cm): 149.4

TALLA GENETICA (cm): 153.2

DATOS HORMONALES:

ESTRADIOL (pg/ml): 8.1 * 6.0 ** 12.5 ***

TESTOSTERONA (ng/ml):

DHAS (ng/ml): 3.6 * 3.5 ** 26.0 ***

DELTA 4 ANDROSTENDIONA (ng/ml): 0.6 * 0.7 ** 0.2 ***

GH URINARIA (ng/ml): 4.3 * 6.9 ** 14.2 ***

CASO N° 15: N.P.G.**AL INICIO DEL ESTUDIO:***** PERFIL NOCTURNO DE LA LH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
LH (μ U/ml):	1.4	1.3	0.7	6.0	6.3	4.7	2.5	2.1	8.2
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
LH (μ U/ml):	4.7	1.8	2.3	2.6	3.7	1.9	3.0		

*** PERFIL NOCTURNO DE LA FSH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30 h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
FSH (μ U/ml):	1.9	1.3	1.6	2.3	3.0	2.7	2.4	2.2	3.5
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
FSH (μ U/ml):	3.3	1.2	1.8	1.3	2.2	1.4	3.0		

*** PERFIL NOCTURNO DE LA GH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
GH (ng/ml):	2.5	0.7	1.6	4.4	6.6	1.9	1.4	1.1	2.6
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
GH (ng/ml):	8.1	0.7	5.7	0.7	0.8	0.3	1.0		

*** SECRECIÓN DE LA LH TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
LH (μ U/ml):	3.7	60.5	56.3	52.1	31.0	24.8

*** SECRECIÓN DE LA FSH TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
FSH (μ U/ml):	5.0	24.0	25.3	26.5	24.6	21.3

*** SECRECIÓN DE LA GH TRAS EL ESTÍMULO CON GHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
GH (ng/ml):	0.5	9.0	15.4	18.1	3.3	1.7

CASO Nº 15: N.P.G.**A LOS 6 MESES DE INICIADO EL TRATAMIENTO:***** PERFIL NOCTURNO DE LA LH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
LH (μ U/ml):	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.1
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
LH (μ U/ml):	0.1	0.1	0.1	0.1	0.9	0.1	0.1		

*** PERFIL NOCTURNO DE LA FSH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30 h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
FSH (μ U/ml):	1.6	1.0	0.8	1.1	0.8	1.3	1.0	0.8	1.3
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
FSH (μ U/ml):	1.1	0.9	1.3	0.8	0.9	1.1	1.1		

*** PERFIL NOCTURNO DE LA GH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
GH (ng/ml):	1.2	0.7	0.5	0.5	1.5	7.1	1.3	4.2	8.5
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
GH (ng/ml):	7.8	1.6	0.6	0.7	4.7	8.0	2.3		

*** SECRECIÓN DE LA LH TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
LH (μ U/ml):	0.1	1.0	0.8	1.2	0.7	0.2

*** SECRECIÓN DE LA FSH TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
FSH (μ U/ml):	1.1	2.4	2.1	2.6	2.5	1.9

*** SECRECIÓN DE LA GH TRAS EL ESTÍMULO CON GHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
GH (ng/ml):	8.5	18.2	15.9	10.2	5.0	2.2

CASO N° 15: N.P.G.**A LOS 12 MESES DE INICIADO EL TRATAMIENTO :***** PERFIL NOCTURNO DE LA LH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
LH (μ U/ml):	0.1	0.1	2.5	1.6	0.1	0.7	0.1	0.1	1.4
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
LH (μ U/ml):	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1		

*** PERFIL NOCTURNO DE LA FSH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30 h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
FSH (μ U/ml):	1.7	1.2	1.0	1.7	1.6	1.4	1.7	1.6	1.4
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
FSH (μ U/ml):	1.9	1.9	1.5	1.1	0.9	1.3	1.4		

*** PERFIL NOCTURNO DE LA GH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
GH (ng/ml):	5.4	1.8	1.0	2.3	15.8	2.6	0.2	0.1	8.3
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
GH (ng/ml):	11.9	8.8	2.0	3.0	0.6	1.0	0.3		

*** SECRECIÓN DE LA LH TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
LH (μ U/ml):	0.1	0.1	0.1	0.1	12.2	3.3

*** SECRECIÓN DE LA FSH TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
FSH (μ U/ml):	1.6	1.8	1.8	1.7	6.1	2.2

*** SECRECIÓN DE LA GH TRAS EL ESTÍMULO CON GHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
GH (ng/ml):	0.2	12.9	10.9	11.5	4.7	1.5

DIAGNÓSTICO: PUBERTAD PRECOZ VERDADERA

CASO Nº 16: E.C.L.

* al inicio del estudio

** a los 6 meses del inicio del tratamiento

*** a los 12 meses del inicio del tratamiento

SEXO: Mujer

FECHA DE NACIMIENTO: 11-07-82

EDAD AL INICIO DEL DESARROLLO PUBERAL: 2.0 años

EDAD CRONOLÓGICA: 8.8 años * 9.4 años ** 9.9 años ***

EDAD ÓSEA: 10.4 años * 12.0 años ** 12.7 años ***

PESO (Kg): 40.2 (P97) * 43.0 (P97) ** 45.5 (P97) ***

TALLA (cm): 147.2 (P98) * 149.2 (P100) ** 151.0 (P100) ***

DESARROLLO PUBERAL: Telarquia 3 - 4 * / 4 ** / 3 *** Pubarquia 2 * / 3 ** / 3 - 4 ***

VELOCIDAD DE CRECIMIENTO (cm/año): 11.6 (P100) * 3.3 (P2) ** 3.6 (P2) ***

ECOGRAFÍA PÉLVICA: * volumen ovario Derecho (ml): 2.00 * 2.04 ** 2.43 ***

* volumen ovario izquierdo (ml): 2.00 * 2.34 ** 0.61 ***

* longitud uterina (cm): 4.0 * 4.0 ** 4.3 ***

TALLA PATERNA (cm):

TALLA MEDIA PARENTERAL(cm):

TALLA MATERNA (cm):

TALLA GENETICA (cm):

DATOS HORMONALES:

ESTRADIOL (pg/ml): 21 * 21 ** ? ***

TESTOSTERONA (ng/ml):

DHAS (ng/ml): 59 * 60 ** ? ***

DELTA 4 ANDROSTENDIONA (ng/ml): 1.6 * 0.4 ** ? ***

GH URINARIA (ng/ml): 4.6 * 2.9 ** 10.3 ***

CASO N° 16: E.C.L.**AL INICIO DEL ESTUDIO:***** PERFIL NOCTURNO DE LA LH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
LH (μ U/ml):	0.8	0.6	0.7	5.2	6.5	4.8	3.4	2.8	2.1
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
LH (μ U/ml):	1.4	1.1	8.1	0.9	4.1	0.1	2.2		

*** PERFIL NOCTURNO DE LA FSH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30 h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
FSH (μ U/ml):	3.6	2.8	3.5	4.5	4.7	4.6	5.2	4.9	5.0
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
FSH (μ U/ml):	4.6	3.4	5.1	1.1	4.4	1.0	4.2		

*** PERFIL NOCTURNO DE LA GH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
GH (ng/ml):	0.4	4.6	15.0	4.6	2.5	1.1	1.5	15.3	7.6
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
GH (ng/ml):	4.8	1.5	2.9	1.7	2.0	1.8	1.3		

*** SECRECIÓN DE LA LH TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
LH (μ U/ml):	4.7	32.0	33.7	26.8	19.7	15.5

*** SECRECIÓN DE LA FSH TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
FSH (mU/ml):	7.2	17.6	18.1	16.9	14.4	15.5

*** SECRECIÓN DE LA GH TRAS EL ESTÍMULO CON GHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
GH (ng/ml):						

CASO N° 16: E.C.L.**A LOS 6 MESES DE INICIADO EL TRATAMIENTO:***** PERFIL NOCTURNO DE LA LH:**

Tiempo (horas): 23:30h 00:00h 00:30h 01:00h 01:30h 02:00h 02:30h 03:00h 03:30h

LH (mU/ml): 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.3

Tiempo (horas): 04:00h 04:30h 05:00h 05:30h 06:00h 06:30h 07:00h

LH (mU/ml): 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1

*** PERFIL NOCTURNO DE LA FSH:**

Tiempo (horas): 23:30h 00:00h 00:30 h 01:00h 01:30h 02:00h 02:30h 03:00h 03:30h

FSH (mU/ml): 3.7 2.0 1.7 1.6 1.7 1.6 2.0 1.4 1.7

Tiempo (horas): 04:00h 04:30h 05:00h 05:30h 06:00h 06:30h 07:00h

FSH (mU/ml): 1.8 1.9 1.4 2.0 1.2 1.7 1.4

*** PERFIL NOCTURNO DE LA GH:**

Tiempo (horas): 23:30h 00:00h 00:30h 01:00h 01:30h 02:00h 02:30h 03:00h 03:30h

GH (ng/ml): 0.7 0.3 0.4 8.1 15.5 6.4 6.4 4.2 6.3

Tiempo (horas): 04:00h 04:30h 05:00h 05:30h 06:00h 06:30h 07:00h

GH (ng/ml): 10.3 2.2 1.0 2.0 2.8 1.5 0.6

*** SECRECIÓN DE LA LH TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas): 07:30h 08:00h 08:15h 08:30h 09:00h 09:30h

LH (mU/ml): 0.1 0.4 0.3 0.2 0.2 0.3

*** SECRECIÓN DE LA FSH TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas): 07:30h 08:00h 08:15h 08:30h 09:00h 09:30h

FSH (mU/ml): 1.7 2.1 1.9 1.8 2.1 2.1

*** SECRECIÓN DE LA GH TRAS EL ESTÍMULO CON GHRH:**

Tiempo (horas): 07:30h 08:00h 08:15h 08:30h 09:00h 09:30h

GH (ng/ml): 1.5 3.5 5.4 1.6 1.5 14.3

CASO N° 16: E.C.L.**A LOS 12 MESES DE INICIADO EL TRATAMIENTO:***** PERFIL NOCTURNO DE LA LH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
LH (mU/ml):	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.9	0.4	0.1	0.1
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
LH (mU/ml):	0.1	0.1	0.9	0.1	0.3	0.1	0.3		

*** PERFIL NOCTURNO DE LA FSH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30 h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
FSH (mU/ml):	1.3	1.4	1.3	1.0	1.5	1.4	1.5	1.4	1.3
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
FSH (mU/ml):	1.4	1.5	2.3	1.8	1.4	1.5	1.5		

*** PERFIL NOCTURNO DE LA GH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
GH (ng/ml):	10.8	9.8	3.7	4.6	2.1	0.3	2.4	0.9	0.2
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
GH (ng/ml):	0.3	0.7	11.4	4.0	1.0	0.7	0.5		

*** SECRECIÓN DE LA LH TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
LH (mU/ml):	0.3	0.1	0.1	0.3	0.6	2.0

*** SECRECIÓN DE LA FSH TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
FSH (mU/ml):	1.5	1.7	1.8	1.8	1.8	1.6

*** SECRECIÓN DE LA GH TRAS EL ESTÍMULO CON GHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
GH (ng/ml):	0.5	8.8	21.7	9.6	6.3	1.1

DIAGNÓSTICO: PUBERTAD PRECOZ VERDADERA

CASO Nº 17: N.S.C.

* al inicio del estudio

** a los 6 meses de iniciado el tratamiento

*** a los 12 meses de iniciado el tratamiento

SEXO: Mujer

FECHA DE NACIMIENTO: 16-07-80

EDAD AL INICIO DEL DESARROLLO PUBERAL: 6.0 años

EDAD CRONOLÓGICA: 7.6 años * 9.3 años ** 11.2 años ***

EDAD ÓSEA: 7.6 años * 10.6 años ** 13.0 años ***

PESO (Kg): 35.0 (P90) * 48.5 (>P97) ** 59.0 (P97) ***

TALLA (cm): 135.0 (P98) * 142.0 (P95) ** 147.0 (P72) ***

DESARROLLO PUBERAL: Telarquia 2 * / 3 ** / 4 *** Pubarquia 2 * / 3 ** / 3 ***

VELOCIDAD DE CRECIMIENTO (cm/año): 4.6 (P12) * 5.8 (P69) ** 1.9 (<P3) ***

ECOGRAFÍA PÉLVICA: * volumen ovario Derecho (ml) :

* volumen ovario izquierdo (ml) :

* longitud uterina (cm) : ? * ? ** 3.9 ***

TALLA PATERNA (cm): 163.9

TALLA MEDIA PARENTERAL(cm): 160.4

TALLA MATERNA (cm): 156.9

TALLA GENETICA (cm): 153.9

DATOS HORMONALES:

ESTRADIOL (pg/ml): 4.6 * 30 ** 48 ***

TESTOSTERONA (ng/ml) :

DHAS (ng/ml): 119 * 152 ** 169 ***

DELTA 4 ANDROSTENDIONA (ng/ml): ? * ? ** 1.6 ***

GH URINARIA (ng/ml): ? * 2.4 ** 3.6 ***

CASO N° 17: N.S.C.**AL INICIO DEL ESTUDIO:***** PERFIL NOCTURNO DE LA LH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
LH (mU/ml):	2.3	2.4	3.8	2.8	2.6	2.2	2.5	2.0	9.0
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
LH (mU/ml):	1.0	1.0	1.3	1.6	1.9	1.4	1.7		

*** PERFIL NOCTURNO DE LA FSH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30 h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
FSH (mU/ml):	1.4	1.3	2.3	2.0	1.2	1.8	1.8	1.9	2.6
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
FSH (mU/ml):	1.8	2.0	1.2	0.8	0.5				

*** PERFIL NOCTURNO DE LA GH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
GH (ng/ml):	16.7	18.9	19.3	7.9	5.8	17.8	12.9	11.4	1.2
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
GH (ng/ml):	2.4	1.2	1.5	0.2	1.8	10.8	1.2		

*** SECRECIÓN DE LA LH TRAS EL ESTÍULO CON LHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
LH (mU/ml):	1.0	9.1	8.9	8.7	8.3	4.5

*** SECRECIÓN DE LA FSH TRAS EL ESTIMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
FSH (mU/ml):	0.5	3.5	3.5	3.5	4.9	3.7

*** SECRECIÓN DE LA GH TRAS EL ESTIMULO CON GHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
GH (ng/ml):						

CASO N° 17: N.S.C.**A LOS 6 MESES DE INICIADO EL TRATAMIENTO:***** PERFIL NOCTURNO DE LA LH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
LH (mU/ml):	2.4	3.4	1.5	2.3	3.1	2.7	1.5	3.6	1.9
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
LH (mU/ml):	0.6	3.9	2.3	1.5	0.6	0.1	9.4		

*** PERFIL NOCTURNO DE LA FSH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30 h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
FSH (mU/ml):	2.5	6.7	4.3	3.5	2.5	3.0	4.6	3.3	2.5
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
FSH (mU/ml):	2.1	3.7	4.7	5.2	5.1	3.4	4.7		

*** PERFIL NOCTURNO DE LA GH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
GH (ng/ml):	3.2	3.3	3.2	1.9	2.8	0.9	1.1	1.8	0.5
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
GH (ng/ml):	0.5	0.8	1.2	0.9	0.7	0.4	0.2		

*** SECRECIÓN DE LA LH TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
LH (mU/ml):	1.7	3.7	2.9	2.8	2.9	2.9

*** SECRECIÓN DE LA FSH TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
FSH (mU/ml):	4.3	10.6	7.0	8.2	9.4	10.5

*** SECRECIÓN DE LA GH TRAS EL ESTÍMULO CON GHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
GH (ng/ml):	2.0	8.6	15.6	15.8	10.8	5.8

CASO N° 17: N.S.C.**A LOS 12 MESES DE INICIADO EL TRATAMIENTO:***** PERFIL NOCTURNO DE LA LH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
LH (mU/ml):	7.2	5.3	4.4	6.0	4.1	8.7	6.4	5.7	4.8
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
LH (mU/ml):	3.7	6.1	6.7	4.5	4.5	2.9	2.8		

*** PERFIL NOCTURNO DE LA FSH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30 h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
FSH (mU/ml):	3.4	2.8	3.3	3.3	2.7	3.4	3.5	4.4	3.7
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
FSH (mU/ml):	3.5	3.9	3.8	4.7	3.5	3.2	3.6		

*** PERFIL NOCTURNO DE LA GH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
GH (ng/ml):	3.4	6.2	3.0	2.8	3.5	2.3	0.8	0.7	2.3
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
GH (ng/ml):	3.9	1.6	0.0	1.9	0.4	0.6	0.3		

*** SECRECIÓN DE LA LH TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
LH (mU/ml):	2.4	40.4	31.0	22.3	19.0	16.4

*** SECRECIÓN DE LA FSH TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
FSH (mU/ml):	4.3	11.5	10.0	8.6	9.0	9.0

*** SECRECIÓN DE LA GH TRAS EL ESTÍMULO CON GHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
GH (ng/ml):	0.0	9.0	8.4	5.6	3.0	1.9

DIAGNOSTICO: PUBERTAD PRECOZ VERDADERA

CASO N° 18: R.M.M.

* al inicio del estudio

** a los 6 meses de iniciado el tratamiento

*** a los 12 meses de iniciado el tratamiento

SEXO: Mujer

FECHA DE NACIMIENTO: 06-12-83

EDAD AL INICIO DEL DESARROLLO PUBERAL: 7.3 años

EDAD CRONOLÓGICA: 8.1 años * 9.0 años ** 9.6 años ***

EDAD ÓSEA: 9.7 años * ? años ** 11.6 años ***

PESO (Kg): 33.0 (P90) * 38.0 (P90-97) ** 43.0 (P90-97) ***

TALLA (cm): 132.0 (P86) * 137.3 (P90) ** 140.2 (P 90) ***

DESARROLLO PUBERAL: Telarquia 3 * / 3 ** / 3 *** Pubarquia 2 * / 2 ** / 2 ***

VELOCIDAD DE CRECIMIENTO (cm/año): 7.3 (P97) * 5.3 (P25-50) ** 6.0 (P75-90) ***

ECOGRAFÍA PÉLVICA: * volumen ovario Derecho (ml): 2.10 * ? ** 1.86 ***

* volumen ovario izquierdo (ml): 2.50 * ? ** 0.90 ***

* longitud uterina (cm): 4.0 * ? ** 4.5 ***

TALLA PATERNA (cm): 165.0

TALLA MEDIA PARENTERAL(cm): 164.6

TALLA MATERNA (cm): 164.2

TALLA GENETICA (cm): 158.1

DATOS HORMONALES:

ESTRADIOL (pg/ml): 10.2 * 0.1 ** 0.1 ***

TESTOSTERONA (ng/ml):

DHAS (ng/ml): 12 * 0.1 ** ? ***

DELTA 4 ANDROSTENDIONA (ng/ml): 0.8 * 0.5 ** ? ***

GH URINARIA (ng/ml): 17.3 * 10.5 ** ? ***

CASO N° 18: R.M.M.**AL INICIO DEL ESTUDIO:***** PERFIL NOCTURNO DE LA LH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
LH (mU/ml):	1.4	1.5	9.2	9.2	6.0	4.4	3.1	2.6	2.6
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
LH (mU/ml):	12.3	8.2	5.2	3.2	2.3	1.9	7.5		

*** PERFIL NOCTURNO DE LA FSH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30 h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
FSH (mU/ml):	3.2	3.4	3.9	4.2	3.9	4.4	3.9	3.4	3.9
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
FSH (mU/ml):	4.2	4.6	3.5	3.7	3.2	3.2	4.4		

*** PERFIL NOCTURNO DE LA GH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
GH (ng/ml):	0.6	1.2	3.4	4.5	17.6	8.4	11.7	7.2	2.3
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
GH (ng/ml):	2.9	3.2	5.1	13.9	3.1	4.4	1.7		

*** SECRECIÓN DE LA LH TRAS EL ESTÍULO CON LHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
LH (mU/ml):	6.2	44.3	37.2	35.5	30.2	28.9

*** SECRECIÓN DE LA FSH TRAS EL ESTIMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
FSH (mU/ml):	2.6	8.6	9.2	9.4	9.5	9.7

*** SECRECIÓN DE LA GH TRAS EL ESTIMULO CON GHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
GH (ng/ml):						

CASO N° 18: R.M.M.**A LOS 6 MESES:***** PERFIL NOCTURNO DE LA LH:**

Tiempo (horas): 23:30h 00:00h 00:30h 01:00h 01:30h 02:00h 02:30h 03:00h 03:30h

LH (mU/ml): 0.1 0.1 0.1 0.3 0.1 0.3 0.1 0.2 0.1

Tiempo (horas): 04:00h 04:30h 05:00h 05:30h 06:00h 06:30h 07:00h

LH (mU/ml): 0.1 0.1 0.1 0.3 0.1 0.1 0.1

*** PERFIL NOCTURNO DE LA FSH:**

Tiempo (horas): 23:30h 00:00h 00:30 h 01:00h 01:30h 02:00h 02:30h 03:00h 03:30h

FSH (mU/ml): 0.6 0.6 0.4 0.3 0.5 0.7 0.5 0.7 0.6

Tiempo (horas): 04:00h 04:30h 05:00h 05:30h 06:00h 06:30h 07:00h

FSH (mU/ml): 0.5 0.6 0.7 0.5 0.5 0.3 0.6

*** PERFIL NOCTURNO DE LA GH:**

Tiempo (horas): 23:30h 00:00h 00:30h 01:00h 01:30h 02:00h 02:30h 03:00h 03:30h

GH (ng/ml): 0.4 0.3 0.3 0.3 0.2 4.7 5.7 3.1 1.8

Tiempo (horas): 04:00h 04:30h 05:00h 05:30h 06:00h 06:30h 07:00h

GH (ng/ml): 0.6 0.8 8.8 3.1 0.7 0.3 0.3

*** SECRECIÓN DE LA LH TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas): 07:30h 08:00h 08:15h 08:30h 09:00h 09:30h

LH (mU/ml): 0.2 0.4 0.5 0.1 0.1 0.1

*** SECRECIÓN DE LA FSH TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas): 07:30h 08:00h 08:15h 08:30h 09:00h 09:30h

FSH (mU/ml): 1.0 0.8 0.8 0.5 1.0 0.8

*** SECRECIÓN DE LA GH TRAS EL ESTÍMULO CON GHRH:**

Tiempo (horas): 07:30h 08:00h 08:15h 08:30h 09:00h 09:30h

GH (ng/ml): 0.3 10.4 15.0 14.9 10.5 7.0

DIAGNÓSTICO: PUBERTAD PRECOZ VERDADERA

CASO N° 19: J.L.H.P.

* al inicio del estudio

** a los 6 meses de iniciado el tratamiento

*** a los 12 meses de iniciado el tratamiento

SEXO: Varón

FECHA DE NACIMIENTO: 11-02-81

EDAD AL INICIO DEL DESARROLLO PUBERAL: 3 años

EDAD CRONOLÓGICA: 8.01 años * 8.08 años ** 10.0 años ***

EDAD ÓSEA: 13 años * 13.2.años ** 14.4 años ***

PESO (Kg): 37.8 (P90) * 39.8 (P90-97) ** 49.6 (P90-97) ***

TALLA (cm): 144.7 (P100) * 148.1 (P100) ** 157.5 (P 100) ***

DESARROLLO PUBERAL: Pubarquia 3 * / 4 ** / 4 ***

VELOCIDAD DE CRECIMIENTO (cm/año): 7.3 (P97) * 5.3 (P25-50) ** 6.0 (P75-90) ***

VOLUMEN TESTICULAR: * testículo derecho (ml) : 5 * 6 ** 6***

* testículo izquierdo (ml) : 2 * 2 ** 2 ***

TALLA PATERNA (cm): 169

TALLA MEDIA PARENTERAL(cm): 164.2

TALLA MATERNA (cm): 159

TALLA GENETICA (cm): 170.7

DATOS HORMONALES:

ESTRADIOL (pg/ml) :

TESTOSTERONA (ng/ml) : D. 1882 * I. 6.6 * D. 5.1 ** D. 0.7 ***

DHAS (ng/ml) : 40 * 83 ** 152 ***

DELTA 4 ANDROSTENDIONA (ng/ml) :

GH URINARIA (ng/ml) : 38.9 ***

CASO N° 19: J.L.H.P.**AL INICIO DEL ESTUDIO:***** PERFIL NOCTURNO DE LA LH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
LH (mU/ml):	15	12	13	14	8	14	12	9	11
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
LH (mU/ml):	11	8	7	5	4	8	5		

*** PERFIL NOCTURNO DE LA FSH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30 h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
FSH (mU/ml):	3	4	3	2	2	3	2	2	2
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
FSH (mU/ml):	2	1.2	0.9	0.7	1.4	0.6	0.6		

*** PERFIL NOCTURNO DE LA GH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
GH (ng/ml):	22	9	5	3	10	19	14	20	27
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
GH (ng/ml):	13	5	8	14	11	4	1.5		

*** SECRECIÓN DE LA LH TRAS EL ESTÍULO CON LHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
LH (mU/ml):	5	3	5	5	3	3

*** SECRECIÓN DE LA FSH TRAS EL ESTIMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
FSH (mU/ml):	0.6	1	2	2	2	2

*** SECRECIÓN DE LA GH TRAS EL ESTIMULO CON GHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
GH (ng/ml):						

CASO N° 19: J.L.H.P.**A LOS 6 MESES:***** PERFIL NOCTURNO DE LA LH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
LH (mU/ml):	3.0	1.7	2.7	1.0	1.5	1.7	1.7	1.4	1.0
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
LH (mU/ml):	1.7	2.2	2.1	2.1	0.7	0.8	0.5		

*** PERFIL NOCTURNO DE LA FSH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30 h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
FSH (mU/ml):	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
	0.05								
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
FSH (mU/ml):	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05		

*** PERFIL NOCTURNO DE LA GH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
GH (ng/ml):	8.1	5.0	10.3	12.8	4.5	1.6	6.8	17.1	20.8
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
GH (ng/ml):	6.8	4.1	5.0	2.7	0.6	2.1	1.5		

*** SECRECIÓN DE LA LH TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
LH (mU/ml):						

*** SECRECIÓN DE LA FSH TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
FSH (mU/ml):						

*** SECRECIÓN DE LA GH TRAS EL ESTÍMULO CON GHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
GH (ng/ml):						

CASO Nº 19: J.L.H.P.**A LOS 12 MESES DE INICIADO EL TRATAMIENTO:***** PERFIL NOCTURNO DE LA LH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
LH (mU/ml):	0.1	0.1	0.1	0.1	2.2	0.1	0.1	0.1	0.1
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
LH (mU/ml):	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1		

*** PERFIL NOCTURNO DE LA FSH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30 h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
FSH (mU/ml):	0.7	1.5	0.05	0.2	1.0	0.05	0.05	0.05	0.05
									0.05
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
FSH (mU/ml):	0.4	0.2	0.6	0.05	0.4	1.1	0.05		

*** PERFIL NOCTURNO DE LA GH:**

Tiempo (horas):	23:30h	00:00h	00:30h	01:00h	01:30h	02:00h	02:30h	03:00h	03:30h
GH (ng/ml):	2.5	0.9	0.9	18.6	40.5	15.6	13.8	21.2	6.2
Tiempo (horas):	04:00h	04:30h	05:00h	05:30h	06:00h	06:30h	07:00h		
GH (ng/ml):	2.7	8.0	9.5	2.1	0.9	1.3	0.7		

*** SECRECIÓN DE LA LH TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
LH (mU/ml):	0.1	0.1	0.1	0.5	7.1	5.0

*** SECRECIÓN DE LA FSH TRAS EL ESTÍMULO CON LHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
FSH (mU/ml):	0.05	0.05	0.4	0.3	2.1	0.5

*** SECRECIÓN DE LA GH TRAS EL ESTÍMULO CON GHRH:**

Tiempo (horas):	07:30h	08:00h	08:15h	08:30h	09:00h	09:30h
GH (ng/ml):	0.7	5.1	9.6	6.6	9.3	4.6

DIAGNOSTICO: PUBERTAD PRECOZ VERDADERA

**DATOS DE LA MUESTRA DEL ESTUDIO
DE LA
GH EN ORINA**

Nº	PACIENTE	SEXO	EDAD	ESTADIO PUBERAL	UDSP	UDSTT	UDSTG	UDSVC	DIURESIS ml/10 h.	GH URINARIA pg/dl	CREATININA g/l	GH URINARIA ng/g Cr
1	P.A.G.	H	5,97	1	0,50	0,04	0,15	-0,26	195	25,61	1,20	21,34
2	M.T.P.C.	H	6,06	1	-0,77	-0,57	-0,54	-1,71	110	21,90	1,19	18,40
3	G.D.L.T.G.	H	6,07	1	0,49	0,17	-0,85	1,45	250	25,22	0,96	26,38
4	M.A.M.P.	H	6,09	1	-0,77	-0,68	-0,05	1,31	160	26,35	1,06	24,85
5	I.A.A.	H	6,18	1	3,61	1,79	1,52	0,64	350	6,85	0,67	10,34
6	A.F.G.	H	6,25	1	-0,54	-0,48	-0,82	0,18	140	38,38	1,00	38,76
7	E.D.S.	H	6,27	1	-0,22	0,02	0,35	0,54	250	7,67	0,81	9,43
8	U.M.D.S.	H	6,27	1	0,62	-0,21	-0,49	-0,37	175	27,26	1,29	21,13
9	R.S.V.	H	6,27	1	-1,02	-0,79	-1,06	-1,55	200	14,37	0,77	18,56
10	C.F.M.	H	6,30	1	1,38	0,15	0,78	-0,90	150	15,61	1,50	14,11
11	D.G.O.	H	6,30	1	0,46	-0,10	-0,38	0,00	230	18,84	0,95	19,76
12	R.V.S.	H	6,45	1	1,29	0,91	-0,48	0,00	200	23,65	1,15	20,56
13	J.J.O.D.F.	H	6,51	1	2,42	0,82	0,65	1,57	240	23,28	0,89	26,06
14	J.S.S.	H	6,60	1	1,75	-0,05	-0,92	0,84	150	6,14	0,90	6,82
15	A.P.R.	H	6,69	1	0,25	1,60	1,41	0,67	250	20,40	0,93	21,93
16	F.J.O.P.	H	7,09	1	-0,29	0,49	0,08	0,40	240	18,88	0,59	32,21
17	J.B.P.	H	7,16	1	0,97	-0,35	-0,69	0,00	200	7,68	1,09	7,04
18	G.V.F.	H	7,19	1	-0,17	-0,13	1,02	0,27	215	12,34	0,90	13,71
19	J.M.G.F.	H	7,22	1	-0,35	0,38	0,56	0,79	200	24,08	0,97	24,87
20	E.A.P.	H	7,30	1	2,21	1,58	0,49	-0,94	300	17,19	0,66	26,16
21	D.G.C.	H	7,30	1	-0,66	0,03	1,03	0,67	250	18,41	0,75	24,61
22	V.I.M.	H	7,31	1	0,10	0,61	0,57	-0,02	240	18,21	0,51	36,05
23	J.D.P.P.	H	7,40	1	0,35	1,17	1,42	1,29	390	3,26	0,51	6,35
24	F.P.C.	H	7,44	1	-0,45	-0,40		-0,56	250	10,63	0,70	15,22
25	D.A.A.	H	7,46	1	-1,35	-0,39	0,09	-0,91	140	13,07	0,76	17,15
26	C.P.R.	H	7,47	1	1,42	-0,13	0,72	1,65	260	15,64	0,87	18,01
27	A.H.P.	H	7,57	1	-0,20	0,25	0,28	0,39	240	15,89	0,66	24,25
28	C.F.P.	H	7,58	1	6,53	2,22	2,55	0,17	400	2,81	0,64	4,38
29	V.F.C.	H	7,72	1	4,99	1,66	1,39	-0,61	250	7,49	0,95	7,85
30	F.S.P.	H	7,74	1	-0,33	-0,96	0,42	-0,50	205	28,17	0,75	37,66
31	J.P.V.	H	7,74	1	0,70	0,22	0,62	0,54	100	15,26	1,12	13,62

32	I.O.S.	H	7,79	1	2,46	0,56	0,29	0,09	340	16,75	0,72	23,23
33	S.M.C.	H	7,80	1	-0,53	-1,14	-1,26	-1,08	100	8,95	1,24	7,21
34	C.B.H.	H	7,88	1	0,36	0,87	0,97	0,79	100	30,80	1,61	19,13
35	A.R.C.	H	7,90	1	-1,22	-1,41	-0,86	-2,61	75	6,72	0,91	7,41
36	G.E.G.	H	7,96	1	2,51	0,06	-0,21	-1,31	200	6,68	0,98	6,81
37	R.C.P.	H	8,12	1	5,08	1,59	2,97	2,93	480	4,50	1,16	3,88
38	A.G.R.	H	8,12	1	0,98	0,50	0,23	1,12	240	8,17	1,07	7,63
39	F.J.B.A.	H	8,36	1	-0,03	1,83	1,49	8,59	160	37,92	1,25	30,33
40	I.S.S.	H	8,39	1	1,42	0,93	0,06	1,65	190	24,56	1,02	24,07
41	A.B.C.A.	H	8,50	1	1,12	0,65	-0,22	-2,07	140	28,30	1,11	25,49
42	I.H.G.	H	8,50	1	1,70	0,32	2,00	2,09		3,43		
43	M.S.L.	H	8,54	1	0,45	0,07	0,55	-0,93		34,16		
44	A.F.P.	H	8,61	1	-0,07	-0,51	-1,08	-1,31	210	22,37	1,19	18,79
45	V.B.S.	H	8,64	1	0,12	-0,30	-0,94	-1,44	90	20,70	2,16	9,58
46	P.M.B.	H	8,64	1	2,14	0,89	0,47	0,95	150	26,92	1,99	13,52
47	R.S.A.	H	8,74	1	1,97	0,12	0,00	1,16	150	17,50	1,99	8,79
48	J.L.A.F.	H	8,75	1	1,97	1,14	1,02	-0,76	390	10,36	0,65	16,06
49	O.J.E.A.R.	H	8,76	2	1,22	0,88	1,73	0,59	200	11,90	1,28	9,29
50	P.L.G.	H	8,80	1	2,03	-0,09	-1,06	-0,95	240	25,71	0,96	24,75
51	J.M.R.A.	H	8,88	1	2,99	0,90	0,18	0,49	310	2,87	0,72	4,00
52	S.I.R.	H	9,01	1	0,71	-0,09	-0,73	0,58		18,83		
53	I.S.M.	H	9,21	1	2,27	2,24	2,34	7,00	350	1,85	1,08	1,71
54	J.P.M.	H	9,21	1	1,12	0,63	0,73	0,80	350	13,83	0,78	17,64
55	J.M.D.	H	9,24	1	1,93	1,05	0,71	2,80	300	3,68	1,11	3,31
56	D.G.V.	H	9,24	1	0,28	0,34	0,74	3,40	400	4,46	0,53	8,36
57	P.A.F.G.	H	9,24	1	0,52	0,34	1,61	3,50	160	56,07	1,48	37,88
58	R.F.M.	H	9,33	1	-0,14	0,28		-0,60	440	7,71	0,48	15,99
59	E.F.P.	H	9,33	1	2,06	1,47	1,80	3,00	310	5,22	0,85	6,17
60	F.J.C.A.	H	9,43	1	1,22	0,14	0,62	2,30	300	10,95	1,35	8,11
61	J.J.A.R.	H	9,50	1	0,16	1,76	2,24	1,50	250	9,05	0,82	11,10
62	F.J.C.A.	H	9,70	1	0,69	1,20	0,33	0,30	380	14,72	0,76	19,34
63	F.J.P.A.	H	9,70	1	2,25	1,51	0,49	3,00	250	8,59	1,40	6,13
64	J.M.M.	H	9,74	1	1,09	0,17	0,20	-3,00	300	0,14	0,92	0,15
65	J.C.O.	H	9,75	1	-0,88	-1,74	-1,56	-0,50	160	23,00	1,65	13,93

66	A.H.F.	H	9,81	1	0,72	0,31	0,56	0,00	105	12,92	1,07	12,07
67	C.H.A.	H	9,81	1	0,94	1,81	1,39	1,30	370	6,81	1,23	5,53
68	I.C.G.	H	9,82	1	0,72	-1,14	0,54	1,50	230	6,17	1,03	5,99
69	C.D.M.	H	9,83	1	2,28	0,32	0,87	-0,30	350	3,17	0,72	4,39
70	F.L.D.	H	9,86	1	1,84	1,94	1,60	-0,80	240	14,41	1,52	9,48
71	D.B.E.	H	9,92	1	1,86	0,17	1,40	-0,10	110	16,78	1,75	9,58
72	D.A.C.	H	9,96	1	0,49	-0,07	0,23	1,80	395	12,18	0,59	20,57
73	D.M.S.	H	9,96	1	0,14	1,27	1,40	2,70	320	5,52	0,80	6,94
74	L.S.C.	H	9,96	1	-0,46	-0,03	0,97	-0,80		34,48		
75	J.L.L.P.	H	10,01	1	1,80	1,51	0,87	0,00	340	5,76	0,89	6,47
76	D.J.D.	H	10,01	1	-0,28	-0,22	1,08	3,50		17,22		
77	J.C.C.	H	10,25	2	1,65	0,16	1,24	-1,20	700	2,26	0,45	5,07
78	J.D.F.A.	H	10,32	1	2,00	1,91	2,61	0,90	600	4,38	0,62	7,05
79	B.A.M.M.	H	10,38	1	0,67	-0,35	1,71	1,50	300	13,75	1,11	12,38
80	D.P.G.	H	10,39	1	0,26	0,02	0,25	-1,00		12,38		
81	J.R.D.L.L.	H	10,39	1	0,60	1,11	1,51	-0,20	340	10,01	0,52	19,32
82	E.J.L.E.	H	10,55	1	-0,21	-0,31	-0,35	1,50	300	0,82	0,89	0,92
83	F.H.B.	H	10,55	2	-0,14	-0,13	-0,10	2,50		16,81		
84	J.B.F.	H	10,64	2	0,69	1,77	1,95	2,50	400	19,35	1,00	19,35
85	V.M.M.D.D.	H	10,65	2	2,35	1,37	1,55	0,50	390	4,02	1,02	3,94
86	J.L.G.	H	10,66	1	1,75	0,83	1,53	0,00	350	4,91	1,23	3,99
87	M.F.M.	H	10,67	1	4,28	0,96		5,00	150	4,47	1,69	2,64
88	J.B.G.M.	H	10,68	1	-0,01	-0,50	0,35	-0,80	250	9,10	0,81	11,23
89	S.S.L.	H	10,85	1	1,79	1,08	1,18	1,20	630	3,48	0,60	5,76
90	J.D.R.P.	H	10,86	1	0,94	1,15		-0,70	650	2,41	0,54	4,43
91	J.L.F.P.	H	10,87	2	2,55	0,51	0,79	-1,00	370	6,43	0,88	7,30
92	I.P.P.	H	10,89	1	1,03	0,74	0,99	-1,50	200	16,27	1,19	13,67
93	A.G.T.	H	10,89	2	-0,33	-0,60	-0,72	0,00	220	14,64	1,11	13,18
94	J.R.C.P.	H	11,00	1	-0,29	-0,78	0,60	-1,50	140	12,25	1,32	9,28
95	J.I.P.L.L.	H	11,12	1	-0,29	-0,28	-0,18	-0,50	190	9,71	0,96	10,09
96	E.V.C.	H	11,30	2	0,67	-0,16	0,24	-1,00		11,05		
97	E.L.G.	H	11,31	2	0,70	-0,81	0,27	0,30	350	10,86	0,96	11,26
98	B.F.H.	H	11,44	2	0,11	-0,24	0,24	0,80	400	5,06	0,59	8,64
99	P.J.L.V.	H	11,48	2	0,01	-0,50	-0,40	1,50	200	15,87	1,02	15,55

100	A.G.V.	H	11,50	2	2,16	+ 2,03	2,43	1,50	240	6,43	1,17	5,49
101	A.G.B.	H	11,58	2	-0,20	1,57	1,00	-0,10	480	14,50	0,71	20,39
102	G.J.M.A.	H	11,62	2	0,13	1,26	-0,13	0,40	200	11,69	1,25	9,35
103	J.A.F.A.	H	11,63	2	0,32	-1,29		-3,20		6,56		
104	A.A.L.	H	11,68	2	0,02	1,74	0,95	0,50	520	10,53	1,09	10,53
105	J.M.P.G.	H	11,70	1	-0,11	-0,27	-0,54	0,20	810	4,66	0,38	12,13
106	P.G.E.	H	11,70	2	1,13	1,35	0,26	-1,00	260	9,49	1,00	9,50
107	G.P.M.	H	11,73	2	0,79	0,96	1,29	0,90	220	10,63	0,42	25,18
108	J.C.A.	H	11,86	1	-0,94	-2,41	-2,08	-0,30	95	12,17	1,85	6,57
109	C.V.S.	H	11,92	2	2,09	2,11	1,77	0,20	260	7,70	1,32	5,83
110	J.O.M.	H	11,95	3	1,33	1,85	2,10	5,00	300	59,15	1,68	35,20
111	A.R.C.	H	12,04	2	1,88	1,40	1,21	0,10	500	4,63	0,87	5,29
112	E.B.D.	H	12,14	1	3,16	2,49	1,62	0,30	800	1,58	0,75	2,11
113	C.A.S.	H	12,29	2	1,05	-0,26	-0,75	0,30	240	3,96	0,69	5,70
114	R.A.P.P.	H	12,33	2	0,42	-0,36	-0,63	0,00	550	4,43	0,99	4,46
115	J.G.A.	H	12,73	2	-0,10	0,66	0,69	0,70	250	15,07	1,34	11,24
116	A.P.B.	H	12,80	2	0,13	-0,39	-0,43	-0,60	400	16,64	0,95	17,60
117	A.B.M.	H	12,81	2	0,17	0,46	0,42	-0,80	330	24,86	1,37	18,14
118	R.G.G.	H	12,82	2	2,30	0,84	2,14	1,00		20,21		
119	C.S.D.L.C.	H	12,98	2	-0,94	-1,75	0,68	-0,40	340	15,08	1,25	12,06
120	R.S.T.	H	12,98	2	0,37	1,23	1,93	3,00	150	23,67	1,67	14,17
121	A.G.V.	H	12,98	4	1,79	3,15	3,63	3,00	240	25,38	1,92	13,21
122	S.T.F.	H	12,99	2	1,13	0,02	0,27	1,00		9,42		
123	M.A.A.L.	H	12,99	2	0,43	-0,88	0,72	1,90	160	4,01	1,99	2,01
124	R.M.R.	H	12,99	2	3,34	1,40	2,48	2,90	490	10,44	1,39	7,51
125	G.R.S.	H	12,99	2	0,23	-0,80	-1,78	-3,00	410	15,36	0,86	17,90
126	J.A.M.D.L.	H	13,01	2	3,48	0,36	2,34	-0,40	430	4,94	0,90	5,50
127	C.H.M.M.	H	13,02	2	-0,04	-0,15	-0,27	-0,20		23,23		
128	A.L.M.	H	13,26	2	-0,66	-0,80	0,03	-0,30	630	4,36	0,66	6,57
129	R.M.B.	H	13,41	2	-0,31	-0,60	-0,35	-0,80	200	9,90	1,10	9,00
130	H.E.M.P.	H	13,41	3	-0,38	-0,25	0,38	0,30		27,57		
131	G.R.M.	H	13,53	2	-0,81	-1,08	0,07	-1,50	355	15,64	0,96	16,30
132	M.G.G.	H	13,55	3	0,72	1,08	0,44	2,30	560	14,49	0,98	14,75
133	D.G.G.	H	13,62	3	0,95	0,13	1,43	0,80		20,46		

134	J.M.G.V.	H	13,83	2	-0,15	-0,82	-0,42	-1,00	405	0,55	1,01	0,54
135	J.L.L.D.R.	H	14,05	3	-0,14	-0,01	-0,28	1,20		26,41		
136	S.M.M.	H	14,24	3	0,05	1,57	0,55	1,40	600	35,07	1,06	33,08
137	A.V.P.	H	14,31	2	1,28	1,92	2,17	-3,50	400	17,84	1,19	14,99
138	J.R.R.P.	H	14,41	3	0,00	0,07	-1,40	-0,60		8,76		
139	S.A.P.	H	14,51	3	0,80	0,44	-0,20	0,00		24,52		
140	L.C.D.	H	14,52	4	1,28	1,41	1,81	-2,00		29,20		
141	S.J.D.	H	14,58	3	-1,19	-1,63	-0,33	2,20	400	44,01	1,10	40,00
142	L.B.M.	H	14,59	4	0,16	0,61	1,84	1,00	220	39,50	2,20	17,95
143	J.G.M.	H	14,60	3	-0,27	0,71	-0,16	3,00		33,73		
144	J.L.M.	H	14,80	4	1,26	1,76	1,64	0,70		33,10		
145	M.A.N.C.	H	14,86	2	-0,31	-1,94		-1,00		11,25		
146	E.M.R.	H	14,94	4	2,50	1,14	0,65	-0,40		7,27		
147	F.A.R.	H	14,95	3	1,35	-0,25	0,30	1,30		25,44		
148	J.M.S.	H	14,99	4	0,59	1,02	1,05	-0,40	530	8,57	0,58	14,90
149	P.C.C.	H	15,64	3	0,09	0,58	1,43	2,90	410	13,20	1,28	10,31
150	S.L.G.	H	15,81	4	-0,85	-0,50	0,35	0,00	300	17,69	1,98	8,93
151	D.C.M.	H	15,81	4	1,45	1,20	1,08	1,20		22,72		
152	M.L.B.	H	15,83	4	0,25	0,00	1,30	-2,20		19,53		
153	A.D.O.F.	H	15,84	4	0,28	-0,23	-0,27	0,20		13,48		
154	D.M.O.	H	16,11	4	-0,78	-0,89	-1,16	3,30	600	16,78	1,10	15,25
155	J.M.L.C.	H	16,35	4	1,76	0,83	0,56	0,50	600	14,19	1,90	7,46
156	A.J.G.L.	H	16,36	4	0,00	-0,03	-0,15	5,00		20,01		
157	F.G.O.	H	16,89	4	1,76	1,32	1,65	2,00	600	13,21	1,28	10,32
158	A.A.A.	H	16,93	4	0,62	0,11	0,59	1,50	175	36,24	1,57	23,08
159	A.L.C.	H	16,94	4	-0,83	-0,62	0,16	-1,00	330	10,44	2,09	4,99
160	F.R.L.	H	16,98	4	-0,21	0,10	-0,02	1,00		6,14		
161	M.L.A.R.	M	5,98	1	-1,81	-1,87	-0,33	-0,40	300	3,65	0,38	9,73
162	L.R.G.	M	6,05	1	1,94	1,32	1,60	1,15	240	18,22	0,72	25,16
163	A.M.B.A.	M	6,07	1	-0,26	0,91	0,61	2,00	250	17,29	0,66	26,07
164	M.L.N.	M	6,26	1	0,06	0,81	0,35	-0,18	350	10,57	0,53	20,01
165	R.G.A.	M	6,30	1	0,84	1,58	2,03	0,20	645	13,27	0,51	26,07
166	R.F.P.	M	6,30	1	-0,69	-0,05	-0,66	0,20	140	12,03	1,30	9,25
167	S.E.M.	M	6,37	1	-0,65	-0,10	-1,35	0,30	150	21,25	1,00	21,25

168	P.P.M.	M	6,38	1	0,01	0,06	0,26	-0,31	250	17,98	0,95	18,88
169	A.J.C.F.	M	6,39	1	-0,62	0,05	0,16	-0,03	250	26,64	0,90	29,60
170	L.M.G.	M	6,41	1	0,23	0,22	0,25	1,35	150	10,68	1,20	8,90
171	M.T.C.	M	6,43	1	0,00	0,19	0,80	-0,97	300	7,77	0,61	12,82
172	L.B.S.	M	6,44	1	-0,06	1,50	1,12	-0,21	300	21,51	0,89	24,06
173	S.R.M.	M	6,46	1	-0,71	0,95	0,82	-0,70	200	20,36	1,43	14,23
174	M.C.M.	M	6,49	1	1,87	2,95	0,90	3,10	240	23,09	1,23	18,77
175	Z.C.P.	M	6,69	1	0,02	-0,54	-0,26	0,05	75	12,04	1,15	10,46
176	E.M.G.V.	M	6,70	1	-0,63	-0,30	-0,51	1,50	250	19,74	1,00	19,74
177	M.A.R.	M	6,74	1	0,18	0,50	0,22	-0,11	200	31,65	1,28	24,72
178	I.N.M.	M	6,78	1	0,85	0,05	1,41	1,78	150	5,69	1,20	4,74
179	V.M.D.D.	M	7,01	1	3,64	2,75	3,03	1,95	280	4,61	1,29	3,57
180	M.S.M.A.	M	7,09	1	2,22	1,96	1,99	0,44	110	16,02	1,19	13,46
181	L.P.L.L.	M	7,12	1	0,71	0,11	0,31	1,17		11,78		
182	C.C.N.	M	7,13	1	1,50	0,19	0,72	0,02	200	18,66	1,02	18,29
183	P.R.L.	M	7,21	1	-0,34	1,17	1,12	0,70	240	17,12	0,77	22,23
184	A.E.G.A.	M	7,38	1	-0,34	0,00	0,21	-0,56	250	14,49	0,54	26,78
185	L.C.C.	M	7,46	1	-0,46	-0,03	-0,24	-0,67	100	24,89	1,35	18,43
186	R.R.S.	M	7,52	1	-0,07	0,21	1,32	-0,64	205	20,30	1,05	19,33
187	M.G.G.	M	7,57	1	0,83	1,16	2,02	0,13	340	6,02	1,09	5,50
188	B.M.B.	M	7,58	1	2,80	1,13	1,08	0,80	200	6,14	1,11	5,53
189	L.M.H.J.	M	7,59	1	3,00	2,35	2,55	1,14	300	3,31	1,25	2,64
190	N.M.A.	M	7,65	1	0,70	1,77	0,31	0,82	160	15,87	1,00	15,93
191	N.J.S.	M	7,74	1	1,29	0,80	1,66	0,81	310	9,11	0,65	14,10
192	L.A.B.	M	7,81	1	0,04	0,40	1,08	-0,10	240	19,00	1,04	18,26
193	A.M.M.P.	M	8,10	1	1,49	0,84	1,62	0,50	200	6,76	1,16	5,82
194	R.M.M.	M	8,14	1	0,31	1,78	1,15	1,71	150	27,30	1,16	23,53
195	P.L.N.	M	8,24	1	0,14	0,79	0,33	-0,15	260	20,04	0,87	23,14
196	V.L.A.R.	M	8,37	1	-0,96	-1,28	-0,92	1,50	400	15,56	0,74	20,91
197	X.A.G.	M	8,83	1	0,20	-0,66	0,45	-1,90	260	8,19	0,76	10,79
198	S.F.A.	M	8,83	1	-0,17	0,19	1,14	-0,30		13,31		
199	L.F.H.	M	8,83	1	0,67	0,41	-0,47	-2,20	160	17,18	1,34	12,82
200	M.P.L.D.R.	M	8,89	1	-0,33	-2,21		-0,70	100	19,16	0,61	31,25
201	L.L.V.	M	8,89	1	1,20	0,08	0,03	1,02	290	13,77	1,07	12,86

202	S.B.M.	M	9,00	1	-0,48	0,46	-0,42	0,00	300	11,80	0,62	19,09
203	M.G.G.	M	9,23	1	-0,45	-0,21	0,65	-0,20		12,40		
204	C.P.B.	M	9,33	1	0,33	1,37	1,24	0,50	390	8,59	0,77	11,21
205	E.M.B.	M	9,48	1	0,51	0,34	0,37	0,70	150	15,78	1,64	9,62
206	L.A.C.	M	9,48	2	1,86	1,39	1,09	0,70	200	11,50	1,78	6,46
207	E.C.M.	M	9,58	1	0,56	1,48	-0,57	-0,30	290	9,12	1,15	7,93
208	R.M.D.R.	M	9,67	1	0,35	0,05	1,33	0,00	120	10,95	1,87	5,85
209	P.G.E.	M	9,68	1	-0,37	0,05	-1,00	0,60		20,77		
210	A.G.F.	M	9,80	1	0,17	1,52	1,80	0,80	250	25,74	1,52	22,38
211	N.E.G.	M	9,81	1	1,97	1,22	1,01	1,90	240	17,99	1,34	13,42
212	S.M.F.	M	9,92	1	0,62	1,86	1,06	0,00	300	8,41	0,97	8,63
214	P.R.M.	M	9,92	1	0,00	0,58	0,45	0,50	220	15,39	1,18	13,04
213	E.Q.F.	M	9,92	3	1,54	-0,04		1,60		5,19		
215	C.D.S.	M	10,00	1	0,79	1,68	2,13	-0,40	240	4,44	1,06	4,18
216	S.J.G.	M	10,31	3	2,44	1,95	0,90	0,60	200	23,70	1,43	16,57
218	M.P.V.	M	10,33	1	-0,03	-0,18	0,27	-0,60	200	19,51	1,37	14,24
217	R.M.F.	M	10,33	2	2,10	2,20	2,81	1,80		10,27		
219	A.I.G.V.	M	10,45	1	-0,35	-1,15	-1,36	-2,00	110	13,62	1,49	9,14
220	C.M.R.	M	10,53	1	1,14	1,03	0,57	-0,70	500	1,26	0,52	2,41
221	M.C.G.R.	M	10,65	4	1,46	2,25		1,40	240	28,56	1,42	20,11
222	S.R.M.	M	10,80	4	0,65	0,62	2,07	-0,50	150	4,24	0,60	7,01
223	A.L.M.	M	10,88	3	1,05	3,05	4,00	2,20	550	14,89	0,66	22,52
225	A.T.T.	M	11,01	1	-0,48	-0,10	-0,31	-1,00		8,98		
224	A.B.P.C.	M	11,01	4	1,22	0,72	2,17	1,80	410	13,83	0,78	17,64
226	R.G.A.	M	11,13	3	0,29	0,92	1,37	1,00		14,41		
227	M.H.L.	M	11,43	4	1,56	3,52	2,81	2,40	300	7,56	0,54	14,00
228	A.L.D.	M	11,52	4	0,17	1,45	1,15	1,80	370	22,70	0,65	34,92
229	L.L.A.F.	M	11,65	2	-0,25	0,04	0,17	0,00		53,94		
230	C.M.O.	M	11,70	4	1,69	2,61	2,26	2,90	310	14,10	0,77	18,38
231	E.A.O.F.	M	11,83	4	1,57	2,14	2,59	1,90	690	9,69	0,66	14,65
232	A.B.C.M.	M	11,91	3	0,67	1,38	1,17	1,50		18,37		
233	L.V.P.	M	11,92	3	0,67	1,02	1,38	1,50	300	39,60	1,21	32,72
234	B.P.B.	M	11,93	3	-0,59	-0,65	-0,78	-1,20		21,95		
235	A.T.D.	M	11,95	3	1,59	1,84	1,38	5,00		8,35		

236	D.P.A.	M	12,29	3	0,27	0,22	0,66	-0,80	450	14,63	0,85	17,21
237	N.M.F.	M	12,35	3	0,21	-0,50	0,53	1,80	340	3,87	0,69	5,57
238	L.C.M.	M	12,43	4	0,46	1,35	1,38	2,30	140	62,99	2,43	25,92
239	S.D.B.	M	12,50	3	-0,55	0,10	1,70	0,80		7,27		
241	M.P.A.N.	M	12,50	3	-0,23	-0,97	0,64	1,50	300	13,81	0,67	20,73
240	M.C.M.	M	12,50	4	2,49	0,72	0,75	0,00	220	14,09	1,50	9,39
242	R.G.R.	M	12,50	4	0,65	0,22	1,00	6,00	220	16,12	1,23	13,10
243	M.R.F.P.	M	12,74	2	0,37	-0,99	0,46	-0,80	690	8,68	0,65	13,43
245	I.S.L.	M	12,80	1	-0,32	0,69	-0,20	-1,60	350	9,27	1,00	9,27
244	L.P.M.	M	12,80	4	-0,01	0,28	0,89	-2,70	200	24,10	1,93	12,48
246	E.H.A.	M	13,05	1	-0,04	0,03	-0,35	1,80	440	18,29	0,96	19,13
247	N.G.B.	M	13,16	4	-0,68	1,17	0,62	1,50	150	44,40	1,37	32,40
248	R.A.S.	M	13,33	4	0,69	1,43	0,80	-1,20	210	18,27	1,35	13,53
249	L.Z.H.	M	13,50	4	-0,30	-0,34	-1,72	0,40		2,68		
250	I.M.S.	M	13,59	4	1,24	0,83	1,11	-2,00	410	8,04	0,99	8,11
251	L.R.C.P.	M	13,69	3	-0,22	-0,13	-1,32	0,60	295	22,66	1,67	13,56
252	E.A.R.	M	13,93	4	-0,30	-1,37	-0,67	-0,80	240	16,31	1,34	12,17
253	C.O.S.	M	13,95	4	-1,86	-0,77	-0,98	-1,00		4,15		
254	B.N.V.	M	13,97	4	0,39	1,03	0,23	-1,80		2,60		
255	P.E.Z.B.	M	13,97	4	0,24	0,48	1,26	-1,00	400	25,56	1,38	18,52
256	M.L.C.	M	14,02	4	-0,85	-0,68	0,27	-1,20		47,40		
257	G.M.M.	M	14,20	4	-0,34	-1,36	1,00	-0,90	310	16,62	1,39	11,95
258	O.P.J.	M	14,22	4	1,70	0,59	0,87	-0,90	750	5,48	0,73	7,46
259	A.R.L.	M	14,35	5	0,05	0,89	0,84	0,00		10,19		
260	N.P.M.	M	14,47	4	0,19	0,29	0,74	-0,50		7,29		
261	A.B.F.C.	M	14,75	4	2,23	0,93	0,63	-1,00	120	6,44	1,57	4,10
262	R.P.A.	M	14,86	4	0,81	0,86	-0,02	-1,00		0,07		
263	S.M.H.	M	15,39	4	0,13	0,24	0,44	1,00	750	6,22	0,61	10,16
264	G.P.D.P.	M	15,55	3	-0,36	-1,47	-0,86	3,20	400	9,62	0,87	11,04
265	N.O.G.	M	15,79	1	-0,59	-1,60	0,35	-1,00	200	0,47	1,13	0,41
266	P.B.M.	M	16,31	4	-0,77	-1,86	-0,58	0,00		1,34		
267	A.S.R.G.	M	16,46	4	-0,35	-0,98	-0,37	3,00	250	16,11	1,84	8,75
268	M.A.F.C.	M	16,61	4	0,79	0,80	0,75	3,00	350	16,16	1,20	13,46
269	E.D.N.	M	16,82	5	1,32	1,40	0,69	3,00	200	12,66	2,37	5,34

270	A.O.M.	M	16,96	5	0,65	1,71	2,07	4,00	190	22,98	1,21	18,99
271	N.A.F.	M	16,97	4	-0,44	0,05	-0,33	4,00	370	10,59	1,58	6,70
272	M.M.A.	M	17,33	4	0,12	1,16	0,11	4,00	100	26,23	2,49	10,53
273	S.L.M.	M	18,18	5	0,34	1,60	1,63	4,00	320	4,89	1,35	3,62