

Adolescencia

Pubertad precoz y pubertad retrasada. Cuándo y cómo tratarlas

Dr. Carlos Robles Valdés,* Dra. Nelly Altamirano Bustamante**

RESUMEN

La edad de aparición de la menarca no ha cambiado en los últimos 40 años, a pesar de que la edad de la telarca y de la pubarca se inicien más tempranamente especialmente en niñas afroamericanas. El hecho puede causar confusión entre los pediatras en el diagnóstico de pubertad precoz y temor en los padres sobre sus posibles consecuencias físicas como la talla baja y psicológicas. Al revisar el tema en nuestro Instituto coincidimos con la Academia Americana de Pediatría y la Sociedad Norteamericana de Endocrinología Pediátrica Lawson Wilkins, de que sólo en los casos que presenten además aumento de la velocidad de crecimiento y edad ósea adelantada, se justifica iniciar un tratamiento. En todo caso, siempre debe descartarse una causa orgánica de pubertad precoz. Preocupa menos el retraso en la aparición de la pubertad, para lo cual hay mayor tolerancia del médico y de los padres. El retraso constitucional del crecimiento es la causa más frecuente de este problema. Sin embargo, es necesario descartar hipogonadismo hiper o hipogonadotróficos, que requieren tratamiento sustitutivo, cuando se descartan causas orgánicas susceptibles de tratamiento quirúrgico.

Palabras clave: Pubertad precoz, menarca, pubarca, telarca, hipogonadismo.

Pubertad precoz Límites normales probablemente cambiantes

En situaciones no claramente definidas, como a menudo se presenta en la práctica diaria, el médico tiene el dilema de

* Jefe del Departamento de Especialidades Médicas.
** Médico Adscrito al Servicio de Endocrinología.
Instituto Nacional de Pediatría.

Correspondencia: Dr. Carlos Robles Valdés. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700-C. Col. Insurgentes Cuicuilco. México 04530, DF. Tel: 5666-8532. Correo electrónico: macarcal@hotmail.com
Recibido: noviembre, 2002. Aceptado: febrero, 2003.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

ABSTRACT

At the end of the last century, especially in the USA several papers concerning early presentation of secondary sex characteristics were published. This had a profound impact on pediatricians and the public because sexual precocity may cause short stature as well as social and psychological problems. Reviewing this subject in our Institution prompted us to agree with the American Pediatric Association and the American Pediatric Lawson Wilkins Society in that caution should be exercised in the diagnosis, with laboratory and imaging support before deciding to provide costly and long standing treatments. Despite the fact that Afro-American girls present telarche and pubarche earlier than Caucasians, recent data support the finding that menarche has not changed in the last 40 years. Clinical data such as normal growth and growth velocity as well as bone age are very useful before deciding to go through costly laboratory and image tests before treating these patients with expensive new drugs, especially when they are at an age close to menarche. In any case organic causes must be ruled out. Delayed puberty is cause for less concern for doctors and parents because a constitutional delayed puberal development has a good prognosis if organic etiology of hypo or hypergonadotropic hypogonadism is ruled out.

Key words: Precocious puberty, menarche, telarche, pubarche, hypogonadism.

saber si se encuentra o no ante una enfermedad y si debe o no intervenir con una terapéutica determinada, de la cual no siempre existe una indicación clara y precisa, en especial cuando no existe un consenso bien establecido.

El análisis de la aparición de la pubertad, cumple claramente el concepto anterior, ya que se trata de una etapa crítica del crecimiento y desarrollo, en la que se alcanza la expresión del máximo potencial genético en estatura final, en pico de masa ósea y en capacidad reproductiva. Por ello, es imperativo tener una definición de normalidad o investigar si existe una alteración orgánica y si se está ante una "enfermedad" o no, cuando existe controversia sobre qué considerar como pubertad precoz o pubertad retrasada.

Los límites hasta ahora aceptados para el principio o retraso en la aparición de los cambios puberales se muestran en el cuadro y figura 1⁵.

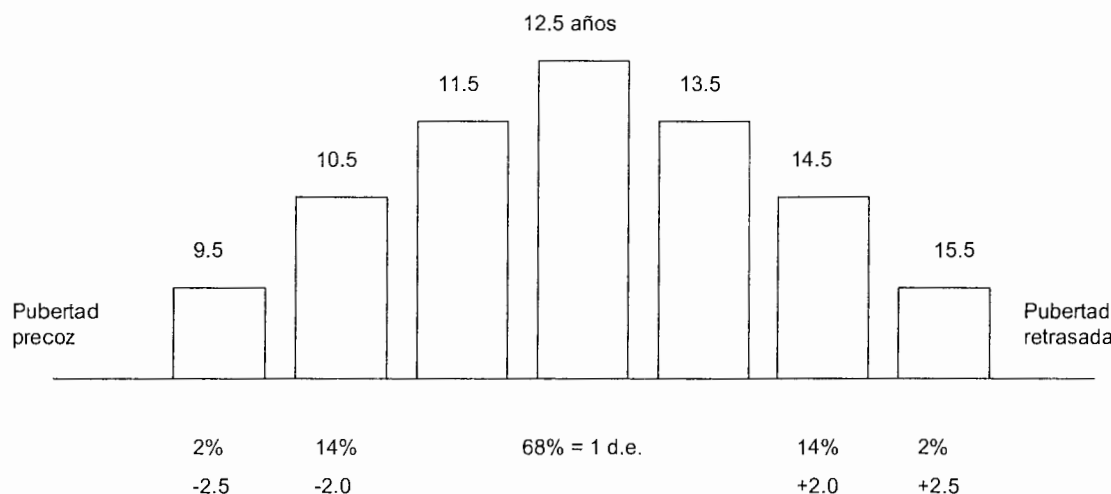


Figura 1. Edad de la menarca en México ¿tendencia secular? La distribución normal de la presentación de la menarca y su relación a centilas y desviaciones estándar para explicar lo normal y a partir de qué edad considerar la posibilidad de pubertad precoz o retrasada.

Cuadro 1. Límites de edad de principio de caracteres sexuales secundarios. Edad de la menarca en niñas mexicanas según Rosa Ma. Ramos Rodríguez

		Límites más aceptados
• En niñas primer signo: botón mamario		8.75-13.0 años
• En niños primer signo: crecimiento testicular		9.5-13.5 años
• En niñas mexicanas: menarca	Edad promedio	12.5 ± 1.0 años
	Límites pc 03 = 10.75 hasta 14.5 años pc 97	

El estudio de Whincup, muestra que en Inglaterra en los últimos 30 años no se han producido cambios significativos en la presentación de la menarca, aún incluyendo niñas de origen asiático nacidas en Inglaterra; no iniciaban la menarca antes de los nueve años ni después de los 15.5 años (Cuadro 2) ¹⁻⁴.

Esto es especialmente cierto cuando se pensaba que existían unos límites definidos para el inicio de la pubertad, señalados en sus publicaciones hoy “clásicas” de Marshall y Tanner de 1969-1979 mostrados en el cuadro 3.

En 1997, la Dra. Marcia E. Herman-Giddens, en un estudio de más de 17,000 niñas, publicó datos diferentes a los aceptados sobre la aparición más temprana del botón mamario o Tanner 2, especialmente en niñas afroamericanas. Este estudio ha sido criticado porque no efectuó una selección al azar, y por la dificultad que hay para diferenciar entre botón mamario y tejido adiposo en niñas que ahora son más obesas que en generaciones previas, ya que la edad de la menarca no ha cambiado significativamente (Cuadro 4, figura 2) ^{8,9}.

Cuadro 2. Ausencia de cambios seculares en la edad de presentación de la menarca. Inglaterra 1950-7 a 1982-6 según Whincup PH

Inglaterra	(n)	Nacimiento	Menarca (95% CI)
Tanner ⁴ , London	7000	1950-7	13.0 (12.9-13.1)
Southern England	575	1982-6	13.1 (12.8-13.2)
North West England	358		12.9 (12.7-13.2)
Gales del Sur	233		12.9 (12.6-13.2)
Sudeste Asiático	79		13.1 (12.5-13.3)

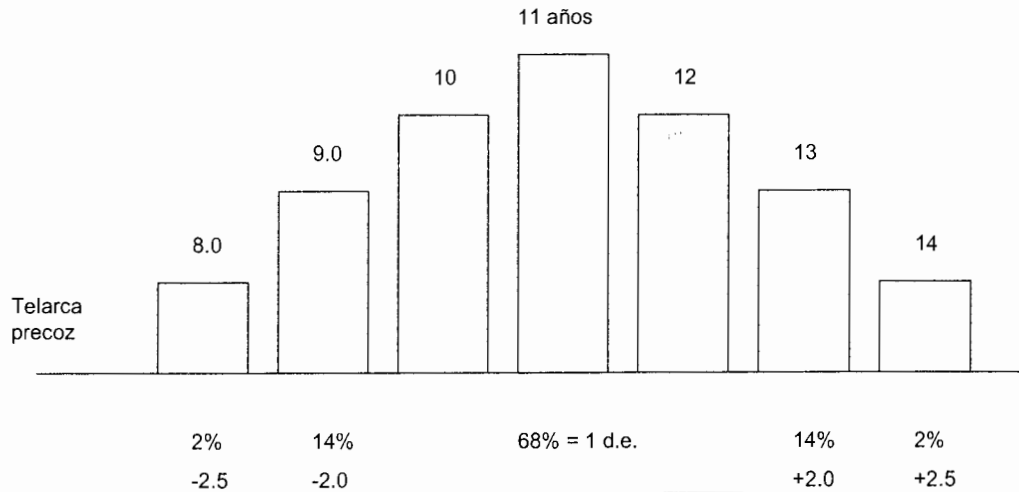


Figura 2. Edad de la telarca. Controversias USA entre niñas blancas y negras. Tanner 2 mamario y púbico 1 año antes en blancas (7-8 años) y 2 en negras (6-7 años). Relación de la aparición de la telarca y sus probables límites en relación con desviaciones estándar y centilas.

Cuadro 3. Estadios puberales de Marshall & Tanner "Clásicos" 1969-1970. Niños y niñas ingleses caucásicos (Modificado por Robles, C. 6,7)

Estadio	1	2	3	4	5
Niñas		11.2 ± 1.1 años <9.1=-2 d.e. ¿precoz?	12.2 ± 1.1 años	13.1 ± 1.21 años	15.3 ± 1.71 años
Niños		12.0 ± 1.0.1 años <10=-2 d.e. ¿precoz?	13.9 ± 1.01 años	14.4 ± 1.1 años	15.2 ± 1.1 años
Niños genital		Vol. testicular <2.0 mL	Vol. testicular 6-12 mL espermarca 13.0-14.0	Vol. testicular 12-15 mL	Vol. 12-23 mL
Niñas menarca		11.7 ± 1.2 años <9.34=-2 d.e. ¿precoz	12.4 ± 1 años	13.0 ± 1.1 años	14.4 ± 1.1 años
Menarca precoz=¿antes de 8 años?			Menarca 13.5±1.0 años 2.3 ± 1.0 de Tanner 2 <11.5=<2 d.e. precoz?		

Nótese correlación negativa entre despegue y duración de la pubertad y alta correlación con estadio puberal.

Cuadro 4. Nuevos límites de aparición de botón mamario o pubertad "precoz" en niñas norteamericanas de acuerdo a grupo étnico

- Tanner 2 mamario y púbico 1 año antes en niñas blancas (7-8 años) y 2 antes en niñas negras (6-7 años)
- ¿Niñas México-americanas? No se tienen datos.
- ¿Inutilidad de análogos de LHRH entre los 6 a 8 años de edad?

Estos datos de que la telarca y la pubarca se presentan más tempranamente, a los que establecieron Tanner y Marshall se ven más apoyados por la reciente aparición de los resultados de la encuesta III NHANES, que confirman lo

señalado y por primera vez se dan datos para la población México-americana (Cuadros 5A, B, C).

Resulta por tanto que nuestra población mexicana puede presentar el inicio de los cambios puberales antes que los anteriormente aceptados y por tanto a los ocho años de edad un 25% tiene ya botones mamarios y 6% vello púbico inicial que a los nueve años alcanza también un 25%, aunque esto no necesariamente signifique que la menarca se presentará en forma adelantada (12.7 vs 12.1 – 12.3 y 12.2 – 12.5) y que se correlaciona muy adecuadamente con los datos de la Dra. Rosa Ma. Ramos Rodríguez.

Cuadros 5 A, B, C. Porcentaje alcanzado de desarrollo de caracteres sexuales en niñas blancas, afroamericanas y méxico-americanas HANE-III USA 1988-1994⁷

Cuadro 5A.

Edad de inicio de la telarca	Blancas %	Afroamericanas %	México-americanas %
8	11.4	27.8	25.4
9	15.8	49.4	24.5
10	45.1	71.5	69.8
11	94.0	85.7	85.5
12	92.5	97.8	99.2
13	100	100	100
14	100	100	100
15	100	100	97.7
Edad promedio	10.3	9.5	9.8
	IC 95% = 10.0-10.5	IC 95% = 9.3-9.8	IC 95% = 9.4-9.9

Cuadro 5B.

Edad de inicio de la pubarca	Blancas %	Afroamericanas %	México-americanas %
8	6.5	30.4	6.7
9	23.2	52.7	26.6
10	29.6	68.3	63.5
11	87.2	96.2	69.4
12	88.9	95	98
13	100	100	98.7
14	100	100	98
15	100	100	100
Edad promedio	10.5	9.5	10.3
	IC 95% = 10.4-10.9	IC 95% = 9.2-9.8	IC 95% = 10.1-10.6

Cuadro 5C.

Edad de menarca	Blancas %	Afroamericanas %	México-americanas %
10	2.5	3.2	1.8
11	11.8	35.1	22
12	50.3	59.4	67.5
13	70.3	92.9	86.4
14	100	95.9	94.4
15	100	100	100
Edad promedio (basado en dos métodos)	12.7	12.1-12.3	12.2-12.5
	IC 95% = 12.4-12.8	IC 95% = 12.0-12.5	IC 95% = 12.3-12.6

En resumen, las Sociedades de Endocrinología y Endocrinología Pediátrica de los Estados Unidos señalan:

1. La recomendación de que el desarrollo del botón mamario no se presentaba antes de los ocho años en niñas está basada en datos antiguos. Hasta 1977 no había datos en los EE.UU. que documentaran una tendencia hacia una maduración más temprana.

2. El estadio 2 mamario y púbico se presenta en niñas blancas un año antes y en niñas afroamericanas dos años antes de lo que señalaban estudios previos.

3. La preocupación de que los estadios 2 mamario y púbico pueden producir en la vida adulta talla baja se ha sobreestimado; se acepta que la talla final estará dentro de límites normales.

4. La terapia con agonistas de la hormona liberadora de LH-RH no ha mostrado un efecto sustancial en la talla final de la mayor parte de las niñas que inician la pubertad entre los seis y ocho años de edad.

5. Las nuevas guías proponen que el estadio 2 mamario y púbico antes de los siete y de los seis años, según sean

blancas o afroamericanas sean revaluadas. No se han propuesto en las nuevas guías cambios en niños y persiste el criterio de que sea antes de los nueve años⁹⁻¹¹.

En contra de que probablemente la presentación de la pubertad siga una tendencia secular, están también los datos de Val Abbassi y los de Whincup (Cuadro 6)^{1,8}, en los que la aceleración de la velocidad de crecimiento o pico, no ha cambiado.

Las guías de consenso sobre la toma de decisiones para el manejo óptimo de los trastornos en la aparición de la pubertad aparecen en el Simposio Serono celebrado en Italia y editado por el Dr. Zvi Laron Tato L et al¹³. Señalan además como evidencia de pubertad precoz verdadera, la activación del eje hipotálamo-hipófisis-gónada en niñas antes de los ocho años y niños antes de los nueve años; Tanner 2 mamario; crecimiento uterino por USPO; en niños, volumen testicular mayor a 4 cm y en ambos, incremento en la velocidad de crecimiento y edad ósea adelantados, en presencia de LH basal o estimulada, aumentada.

Abordaje diagnóstico

Antes de tratar un posible proceso de maduración sexual temprana normal, se debe evaluar en forma integral cada caso individualmente. Sugerimos los siguientes pasos y obtener y analizar los siguientes datos:

1. De ser posible se debe obtener de ambos padres, las estaturas y las centilas; calcular la estatura blanco familiar, graficar la centila familiar y obtener la puntuación zeta familiar.
2. Interrogar sobre la edad de presentación de la menarca y espermarca familiares.
3. Graficar la estatura del niño o la niña y observar si conserva o sobrepasa carriles centilares familiares o se encuentra una d.e. (desviación estándar) por arriba de la puntuación zeta familiar 97.
4. Analizar personalmente la edad ósea por el método de Gruchlich y Pyle. Calcular edad/talla.

5. Excluir el uso de anabólicos o la administración no intencional de esteroides sexuales.

6. Establecer el estado de Tanner púbico y mamario: Diferencias entre tejido glandular mamario y tejido adiposo. Valoración de las características de la mucosa genital y toma de citología vaginal para determinar el efecto estrogénico en niñas. Recuérdese que se informa el número de células basales/intermedias/superficiales. Por ejemplo, 0/70/30 equivale a un efecto estrogénico de 65 porque el valor de las células superficiales es = 1 y el de las células intermedias es = 0.5 de efecto estrogénico. Se considera prepuberal si es menor de 10.

7. Revisar el fondo de ojo y descartar papiledema.

8. Explorar la glándula tiroides en búsqueda de bocio, ya que el hipotiroidismo en algunos casos se asocia a pubertad precoz y el hipertiroidismo adelanta la edad ósea.

9. Medir diámetros y volumen testicular. Si el diámetro longitudinal es menor a 2 cm y el volumen menor a 2 mL en niños se debe sospechar seudopubertad precoz secundaria a hiperplasia suprarrenal virilizante no descubierta previamente.

10. Medir el índice de volumen peneano. Longitud de la base del pene a la cabeza del glande, circunferencia a la mitad del pene en relajación.

Volumen peneano = circunferencia² x longitud/4π. Volumen puberal = 0 > de 11 mL.

11. Explorar cuidadosamente acné, vello sexual en cara, axilas y pubis.

12. Buscar nevos y manchas "café con leche" pueden hacer sospechar síndromes genéticos asociados a pubertad precoz como neurofibromatosis tipo 1 o McCune Albright.

13. Establecer la velocidad de la progresión de la pubertad. Cuando el estadio cambie en menos de tres a seis meses se considera rápidamente progresiva.

14. Establecer una diferencia clara entre pubertad precoz isosexual y la seudopubertad precoz, iso o heterosexual (Cuadros 7, 8).

Cuadro 6. Límites sugeridos para pubertad precoz y pubertad retrasada

	<i>Tanner 2 mamario o púbico Pubertad precoz presente</i>	<i>Inicio o despegue altamente variable y sexo dependiente</i>	<i>Pico</i>	<i>Velocidad de crecimiento anual</i>	<i>Total alcanzado promedio en la pubertad</i>
Niños	Menos de 9 años	11 cm	13.5cm	9.5 cm	30-31 cm =17-18%
Niñas	Menos de 8 años	9 cm	11.5 cm	8.3 cm	27.5-29 cm =17%

Si existen suficientes datos en la historia y la exploración, (estatura significativamente mayor a la estatura blanco familiar, a la de, a la PZ, velocidad de crecimiento y Tanner mayores que para la edad, etc.) se deben solicitar los exámenes que se señalan más adelante, comenzando por los de gabinete que dan datos más rápidamente, son más objetivos y de mayor valor diagnóstico cuando se trata de causas orgánicas ¹⁵.

Estadios clínicos de la pubertad precoz

1. Niñas sólo con telarca.
2. Niñas y niños sólo con pubarca.
3. Niñas con telarca y pubarca sin menarca.
4. Niñas con telarca, pubarca y menarca.
5. Niños con pubarca, crecimiento testicular, erecciones y eyaculación.

Cuadro 7. Diferencias entre pubertad precoz y pseudopubertad precoz por telarca o pubarca precoz aislada

Datos clínicos	Pubertad precoz	Seudopubertad precoz
Niñas	Botón mamario, vello púbico, menarca antes de 7 años	Vello púbico, virilización
Niños	Vello púbico, Tanner genital ≥ 2 Vol. testicular ≥ 2 cm antes de 9 años.	Vello púbico, Tanner genital ≥ 2 , Vol. testicular ≤ 2 cm. Hiperpigmentación de genitales
Talla	≥ 1 d.e. PZ* familiar	≥ 1 d.e. PZ* familiar
Velocidad de crecimiento	≥ 1 d.e. edad cronológica	≥ 1 d.e. edad cronológica
Efecto estrogénico (niñas)	Positivo > 10	Negativo < 10 Abigüedad de genitales en niñas
Edad ósea	≥ 2 d.e. E.C.	> 2 d.e. E.C.
Acné	+	+++
Hirsutismo	- o +	+++
Masa muscular	Aumentada +	Aumentada ++ a ++++
Masa grasa	Aumentada + a +++	Aumentada +
LH/FSH	≥ 3	< 2
Estradiol (E2)	> 9	< 9
Perfil androgénico	Normal	Androstenediona, DEA, DEA SO4 > 2 . Cortisol < 50 ACTH > 50
Testosterona	20-1200	> 500
Prueba de LRHR	FSH > 5 LH > 6.9	No necesaria
Gabinete	Resonancia magnética nuclear	TAC suprarrenal, ovario
Tratamiento	Análogos LHRH	Tratamiento específico

* d.e. PZ desviación estándar de puntuación Z familiar.

Cuadro 8. Abordaje de telarca y pubarca precoz

Datos	Telarca precoz	Pubarca precoz
Niñas	Botón mamario antes de 7 años	Vello púbico sin virilización
Talla	± 1 d.e. PZ* familiar	+ 1 d.e. PZ familiar
Velocidad de crecimiento	± 1 d.e. edad cronológica	± 1 d.e. EC
Efecto estrogénico (niñas)	Negativo < 10	Negativo < 10 . Sin ambigüedad de genitales.
Edad ósea	± 1 d.e. Edad cronológica	
Acné	-/+	+/-
Hirsutismo	-	+/-
Gabinete	Rx lateral de cráneo	Perfil androgénico
Tratamiento	Observación	Observación

* d.e. PZ desviación estándar de puntuación Z familiar.

Los tres primeros estadios requieren evaluación cuidadosa y la corroboración con estudios, si se trata de situaciones aisladas o de una fase de maduración rápida que requiere tratamiento.

Si los dos últimos estadios se presentan antes de los seis o siete años es evidente que se requiere una evaluación completa con estudios de laboratorio y gabinete, así como tratamiento médico o quirúrgico, para evitar el pronóstico de baja talla final.

Cuando se presenta la menarca entre los ocho y los diez años, se debe individualizar cada caso y dar tratamiento si se juzga prudente, pensando en la repercusión social y psicológica, aunque el pronóstico de talla no se modifique significativamente.

No se considera prudente y costo-efectivo, costo-útil o costo-beneficio administrar LH-RH a niñas que están menstruando después de los diez años, especialmente asociado a hormona de crecimiento humana.

Rayos X e imagen

- Edad ósea: Generalmente basta el estudio de mano y muñeca AP. Se debe analizar personalmente con el método de Gruchlich y Pyle por su sencillez, aunque es más preciso el TW2 que requiere datos específicos para cada centro de osificación. Se agrega el estudio de cadera si la niña ya menstrúa.

- Cráneo lateral: cono de silla turca. Si hay datos anormales y se sospecha justificadamente, se debe solicitar resonancia magnética nuclear, ya que en niños(as) pequeños es necesario sedarlos o anestesiárselos.

- El ultrasonido pélvico ovárico (USPO) proporciona datos indudables de maduración sexual (Cuadro 9).

Cuadro 9. USPO característico del inicio de la pubertad

	<i>Prepuberal</i>	<i>Pubertad</i>
Volumen ovárico	<1.5 mL	3-4 mL
Tamaño folículo	<6mm, muchos	>6 mm, dominante
Relación cérvix/cuerpo uterino	1 o menor a 1	Igual o mayor a 1
Eco endometrial	No	Eventualmente

Laboratorio

- Perfil tiroideo, especialmente en casos de bocio o datos de pubertad precoz con **talla baja o normal**.

- Determinación de gonadotropinas: Toma de tres muestras de sangre (pulso) separadas 10 minutos una de otra

para FSH y LH ultrasensibles, prolactina, estradiol o testosterona. El pulso da mayor información que una muestra aislada, pero también se puede enviar una alícuota de las tres muestras para tener en una determinación el promedio de los tres valores.

- En caso de sospecha de hiperplasia suprarrenal congénita se solicita el estudio de precursores como androstenediona, dehidroepiandrosterona, dehidroepiandrosterona sulfato, 17 hidroxiprogestero, testosterona, además de cortisol y ACTH.

- Citología vaginal en niñas. Muestra objetivamente presencia o no de efecto estrogénico sobre el epitelio de la mucosa vaginal. El prepuberal es menor de 10. Número de células superficiales cornificadas + células intermedias.

- Prueba de LH-RH. (Relisorm® 100 µg). En nuestro medio es difícil realizar y es relativamente costosa. Es útil para saber si la pubertad depende del eje hipotálamo-hipófisis-gónada o no. Generalmente es positiva sólo si el estadio de Tanner es igual o superior a 2.

En este momento de la valoración se debe establecer con claridad si existe o no pubertad precoz isosexual, pseudopubertad precoz o maduración temprana que sólo requiere vigilancia periódica (Cuadros 6 y 7).

Diagnóstico diferencial

Aún estableciendo el diagnóstico de pubertad precoz verdadera, conviene diferenciar entre pubertad precoz de avance lento y pubertad rápidamente progresiva de acuerdo con Rosenfield⁶ (Cuadros 6 y 7).

Telarca prematura aislada

Fue descrita por Wilkins en 1965. Puede ser uni o bilateral. No existen otros datos de maduración sexual. Existe controversia sobre su etiología y pronóstico. Es estacionaria en el 50% y con tendencia a la regresión. Ocurre en 21.2 de 100,000 niñas por año. Se puede presentar la telarca desde antes de los tres años y puede progresar o no hacia la pubertad precoz. Aunque la edad de la menarca es semejante a la menarca materna, la talla final no se ve afectada. La etiología puede ser la hipersensibilidad a cantidades mínimas de estrógenos con RIA ultrasensible o a un aumento en la secreción de FSH y LH. La prueba de LH-RH es negativa. No existe acuerdo sobre si debe tratarse o no. Si la edad ósea no está adelantada, el desarrollo mamario se suspende con dosis pequeñas de 25-50 mg de medroxiprogesterona de depósito cada 30 días por tres a seis meses.

Pubarca precoz idiopática

La pubarca o adrenarquia prematura idiopática es otra variante de pubertad precoz incompleta. Se caracteriza en que aparece vello púbico aisladamente antes de los nueve años en niños y antes de los ocho en niñas. En ocasiones se acompaña de acné y piel seborreica y sudación, como en un adulto. Probablemente se debe a maduración temprana de la zona reticular suprarrenal. Algunos casos pueden deberse a bloqueos leves en la biosíntesis adrenal. Generalmente la edad ósea no está adelantada ni la velocidad de crecimiento está acelerada. Basta tener al paciente en observación.

Tratamiento

Orientación a los padres

Los padres deben ser informados de la situación y del estado del crecimiento y desarrollo de la pubertad; de las variaciones de normalidad y de posibles repercusiones presentes y futuras, lo que depende de la causa y de las posibilidades del tratamiento, incluyendo indicaciones, contraindicaciones, costos y la repercusión sobre la posible afectación sobre la talla final. Además los padres deben saber cómo explicar el problema a su hijo(a), a los familiares y a los maestros.

La pubertad precoz verdadera de causa orgánica tumoral requiere tratamiento generalmente quirúrgico. Tal es el caso de tumores o lesiones en el área hipotálamo-hipofisiaria (disgerminomas, pinealomas, etc.). Además de la intervención neuroquirúrgica se requiere el complemento de la radioterapia. En el caso de disgerminomas que son generalmente pequeños, se pueden usar análogos de LH-RH.

Estos casos deben ser vigilados en el postoperatorio debido a las secuelas del tratamiento como diabetes insípida y deficiencia de glándulas dependientes del eje hipotálamo-hipófisis.

Algunos casos de tumores o quistes ováricos funcionales así como los de restos adrenales en testículos responsables de pseudopubertad isosexual en niños también requieren cirugía.

En estos casos existe indicación clara y precisa de tratamiento quirúrgico.

El problema se presenta cuando la alteración es funcional y la edad está cercana a la de presentación de la pubertad fisiológica. Tal sucede en niñas que tienen cerca de ocho años y en niños menores de diez en quienes

un tratamiento para inhibir el eje hipotálamo-hipófisis-gónada probablemente **no modifique** el pronóstico de talla final y en el que exista duda razonable sobre costo-beneficio.

Otro problema infrecuente es el de los casos no relacionados con la pubertad, que no dependen del eje hipotálamo-hipófisis-gónada como los síndromes de testotoxicosis y de McCune Albright en los que los análogos de LH-RH y progestinas no tienen efecto. En ellos debe usarse otro tipo de medicamentos como el ketoconazol y la testolactona.

En la pubertad precoz isosexual verdadera, existen las siguientes modalidades:

No se ha aceptado plenamente por las sociedades endocrinológicas asociar al tratamiento de la pubertad precoz, principalmente la forma idiopática, hormona de crecimiento humana biosintética para mejorar el pronóstico de talla final, especialmente si una niña ya ha presentado sangrado menstrual. Por otro lado, sí se podría usar en la hiperplasia suprarrenal congénita.

Medicamentos usados

Primera generación

Progestinas para inhibir el eje hipotálamo-hipófisis-gónada

Acetato de medroxiprogesterona VO tabletas 5 y 10 mg (Provera® Farmacia) y de depósito (Depo-Provera®). Este derivado sintético de la progesterona actúa sólo en casos de pubertad central idiopática. Se ha usado desde los años 50 del siglo XX y siempre fue útil para detener el sangrado menstrual en niñas y para inhibir o causar regresión del desarrollo mamario. Se administra por vía oral diariamente o en inyección de depósito mensual. Sus ventajas son el bajo costo y la facilidad de su administración.

No se han hecho estudios comparativos entre estos compuestos y los análogos de LH-RH. La dosis usada era dosis de 75-150 mg IM cada 21-30 días.

Indicaciones: Pubertad precoz verdadera central idiopática.

Contraindicaciones o efectos indeseables. No debe usarse en casos de tumores, en casos que no dependen de la supresión del eje hipotálamo-hipofisiario o ambos.

Entre los inconvenientes están el aumento de peso, la producción de un cuadro tipo Cushing si usan dosis altas; no modifican el mal pronóstico de talla final baja. En niños rara vez se presentan reacciones anafilácticas o fenómenos tromboembólicos.

Costo: Es el medicamento más barato (\$72 a 127.50 ampolla de 150 mg).

Segunda generación

Antiandrogénos

El más usado fue el acetato de ciproterona (Androcur® Schering 10 y 50 mg) principalmente en cáncer de próstata. Inicialmente se afirmaba que daba lugar a mejor pronóstico en talla final y menor avance en la edad ósea, si se administraba antes de los 11 años.

La dosis usada era de 60 a 150 mg/m²/día. En México sólo existe la presentación de 50 mg.

Una posible indicación actual es la pubertad precoz independiente del eje hipotálamo-hipófisis-gónada por su efecto antiandrogénico en niños. Fue el medicamento de elección hasta antes de la aparición de los análogos de LH-RH.

Costo. También es elevado ya que a dosis promedio de 10 mg/día el costo anual sería \$3,200.00 (una caja de 20 tabletas de 50 mg cuesta en la Ciudad de México entre \$639 y \$800.00).

Antiestrógenos

El más usado fue el tamoxifeno (Novaldex®, Seneca y Taxus®, Asofarma). Hay poca experiencia de su empleo en pubertad precoz; pudiera tener algún efecto en las niñas. El costo es intermedio entre \$500 a \$1,000.00

Tercera generación

Análogos de LH-RH sintéticos de larga acción

Existen varias preparaciones. En México nunca se usaron el "spray" nasal, ni las preparaciones parenterales. Se acepta que puede "mejorar" el pronóstico de talla final 4 a 6 cm.

En el cuadro 10 se señalan algunas preparaciones. Sólo continúan en el mercado las de larga acción y las parenterales. Han desaparecido las de uso subcutáneo o nasal diarias.

Acetato de leuprolide (Lucrín Depot e.75 mensual, 75 y 11.25 mg trimestral Abbott) y triptolerina (Trelstar® Pharmacia 3.75 mg mensual y 11.25 mg trimestral). Existía anteriormente el Decapeptyl (Asofarma®).

Las ventajas señaladas pero sin estudios de casos y controles son:

Pocos efectos colaterales, buena respuesta en la regresión del desarrollo mamario, crecimiento testicular y disminución en la velocidad de crecimiento acelerada. Se insiste—aunque no se ha confirmado— que la edad ósea se norma-

liza a la adecuada para la edad y que la talla final aumenta 4 a 6 cm si se usaron lo menos cuatro a seis años.

El costo elevado es la desventaja principal (ámpula de Lucrín Depot 3.75 mg de \$2,800 a \$3248.90) el costo anual es aproximadamente de \$38,000. Existen preparaciones de depósito para inyección IM cada tres meses lo cual representa una ventaja en niños (Lucrín Depot 11.25 mg costo de una ámpula \$9339.75). Los análogos de uso nasal no se comercializaron en México¹⁵⁻¹⁸.

Pubertad retrasada

Límites normales probablemente menos cambiantes

Este problema es el reverso de la pubertad precoz. Se define como la permanencia de un estadio de Tanner 1, sin aparición de cambios puberales cuyos límites son los señalados por Marshall y Tanner (Cuadro 1a). Es un problema infrecuente en pediatría, probablemente porque los padres y médicos conciben el retraso constitucional del crecimiento como una variante "normal".

Teóricamente al menos 2 a 3% de los niños y niñas normales presentan esta situación. El motivo de consulta es que los pacientes no han presentado la aparición rápida o aceleración de la velocidad de crecimiento comparados con las de los compañeros de escuelas, que son ahora más altos.

Los límites de edad máxima sin aparición de caracteres sexuales (desarrollo de pubertad) (Cuadro 12) en México no se conocen bien, pese al estudio de la Dra. Johanna Faulhaber "Terminando de crecer en México" publicado por el Instituto de Investigaciones Antropológicas de la UNAM¹⁹.

Abordaje diagnóstico

Ante un paciente con retraso en el desarrollo puberal, se debe hacer una evaluación integral y caso por caso. Sugerimos los siguientes pasos y obtener y analizar los siguientes datos:

1. De ser posible obtener en ambos padres estaturas y centilas, calcular estatura blanco familiar, graficar la centila familiar y obtener la puntuación zeta familiar.
2. Interrogar sobre la edad de presentación de la menarca y espermarca familiares y patología reproductiva familiar.
3. Graficar la estatura del niño (a) y observar si conserva o desciende de los carriles centilares familiares o se encuentra <2 d.e. por debajo de la puntuación zeta familiar 3.

Cuadro 10. Estructura y potencia relativa de LH-RH y análogos

Producto	Potencia	Secuencia de aminoácidos									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
LH-RH Natural Potencia relativa Decapeptyl ** No se consigue actualmente		PyroGlu	His	Trp	Ser	Tyr	Gly	Leu	Arg	Pro	Gly-NH ₂
Leuprolide ** Lucrin Depot 3.76 y 11-25 mg/trimestral Abbott	15					d-Trp					
Triptolerina** Trelstar 3.75-7.0 y 11-25 Pharmacia Goserelina 3.6 y 10.8 mg Zoladex Astra						d-Leu					N-EtnH ₂

** De venta en México.

Cuadro 1a. Estadios puberales de Marshall y Tanner "Clásicos" 1969-1970. Niños y niñas ingleses caucásicos (Modificado por Robles C^{6,7})

	1	2	3	4	5
Estadio mamario					
Niñas		11.2±1.1 años >13.4 retraso?	12.2±1.11 años	13.1±1.21 años	15.3±1.71 años
Estadio púbico					
Niños	1	2	3	4	5
		12.0±1.01 años >14 años retraso?	13.9±1.01 años	14.4±1.1 años	15.2±1.1 años
Niños. Estadio Genital		Vol. testicular <2.0 mL	Vol. testicular 6-12 mL Espermarca 13.0-14.0	Vol. testicular 12-15 mL	Vol. 12-23 mL
Niñas. Menarca		11.7±1.2 años >14.1 retraso?	Vol. 12-23 mL Menarca 13.5±1.0 años 2.3±1.0 Tanner 2 >+2 d.e.=15.5 años. retraso puberal?	13.0±1.1 años	14.4±1.1 años Retraso puberal. Menarca después de 16 años?

Nótese que existe correlación negativa entre despegue y duración de la pubertad y alta correlación con estadio puberal.

Cuadro 11. Límites sugeridos para pubertad retrasada

	Tanner 2 mamario o púbico	Inicio o despegue altamente variable y sexo dependiente*	Pico	Velocidad de crecimiento anual	Total alcanzado promedio en la pubertad
Niños	Ausente, más de 13.5 años	11 cm	13.5 cm	9.5 cm	30-31 cm = 17-18%
Niñas	Ausente, más de 13.0 años	9 cm	11.5 cm	8.3 cm	27.5-29 cm = 17%

4. Medir segmentos y descartar que no existan características eunucoides (desproporción por un segmento inferior largo).

5. Establecer el estadio de Tanner púbico y mamario: Diferencia entre tejido glandular mamario y tejido adiposo. Valorar características de la mucosa vaginal.

6. Excluir patología sistémica actual, síndromes genéticos o ambos.

7. Investigar antecedentes personales de patología sistémica previa e interrogar sobre tratamiento administrado.

8. Revisar el fondo de ojo y descartar papiledema.

9. Explorar cuidadosamente la capacidad olfatoria.

10. Explorar la glándula tiroidea en busca de bocio u otra patología tiroidea.

11. Buscar intencionalmente dismorfias.

12. Medir diámetros y volumen testicular. Si el diámetro mayor es menor a 2 cm y el volumen menor a 2 mL se encuentran en estadio prepuberal. Medir el índice de volumen peneano. Longitud de la base del pene a la cabeza del glande, circunferencia a la mitad del pene en relajación. Volumen peneano = $\text{circunferencia}^2 \times \text{longitud} / 4\pi$. Puberal >11.

13. Buscar cualquier evidencia de patología sistémica, hipotálamo-hipofisaria.

14. Analizar personalmente la edad ósea por el método de Greulich y Pyle. Calcular edad talla.

15. Establecer diferencia clara entre retraso puberal e hipogonadismo (Cuadros 13 y 14).

Sólo si existen suficientes datos en la historia clínica tales como estatura significativamente menor a la EBF o a la d.e. PZ, velocidad de crecimiento y Tanner menor para la edad, se solicitan los exámenes que se señalan más adelante comenzando por los de gabinete que dan datos más rápidamente, son más objetivos y tienen mayor peso diagnóstico en cuanto a causas orgánicas¹⁵.

Cuadro 12. Diferencias entre pubertad retrasada e hipogonadismo

Datos clínicos y exámenes	Pubertad retrasada	Hipogonadismo
Niñas	Ausencia de botón mamario; ausencia de vello púbico después de 13.5 años. Falta de menarca después de 15.5 años.	Ausencia de botón mamario. Ausencia de vello púbico después 13.5 años. Falta de menarca después de 15.5 años.
Niños	Ausencia de vello púbico. Tanner genital 1. Vol. testicular <2 cm después de los 14 años.	Ausencia de vello púbico. Tanner genital 1. Vol. testicular <2 cm después de los 16 años.
Talla	<2 d.e. PZ* familiar	<2 d.e. PZ* familiar
Relación de segmentos	Acorde con edad cronológica	Desproporcionado por segmento inferior largo >5 cm que el segmento superior.
Brazada-Talla	Acorde con edad cronológica.	Larga, >5 cm que la talla.
Velocidad de crecimiento	<1 d.e. edad ósea.	<2 d.e. edad cronológica.
Efecto estrogénico (Niñas)	Negativo <10	Negativo <10
Edad ósea	<2 d.e. EC	<3 d.e. ED
Masa muscular	Disminuida + a ++	Disminuida +++ a ++++
Masa grasa	Aumentada + a ++	Aumentada ++++
LH/FSH	≤3	<1 o >20
Estradiol (E2)	<10	<9
Testosterona	<20	<20
Prueba LRHR	FSH >3 LH >3	Sin respuesta
Gabinete	Resonancia magnética nuclear	RMN, cariotipo, US pélvico
Tratamiento	Observación	Tratamiento específico

* d.e. PZ desviación estándar de puntuación Z familiar

Cuadro 13. Retraso constitucional del crecimiento y desarrollo

- Historia familiar de retraso puberal con talla final en padres dentro de límites normales. Ejemplo: Menarca materna 14 a 15 años.
- Velocidad de crecimiento en límites normales bajos entre pc 10 a pc 25.
- Sin historia personal de patología crónica.
- Niveles séricos de testosterona prepuberales: menos de 2 ng/mL o de estrógenos, menos de 50 ng/mL.
- Descartar deficiencia de hormona de crecimiento, tiroideas.
- Edad ósea retrasada no más de dos años.
- Aparición tardía de algún dato puberal, por ejemplo, botón mamario o crecimiento testicular aun sin vello púbico.

Estadios clínicos de la pubertad retrasada

1. Niñas que presentan únicamente telarca después de los 13.5 años.
2. Niñas y niños sólo con pubarca después de los 13.5 años.
3. Niñas con telarca y pubarca sin menarca después de los 15 años.
4. Niños con pubarca y crecimiento testicular, sin erecciones ni eyaculaciones.

Los tres primeros estadios requieren evaluación cuidadosa y confirmación con estudios, si son situaciones aisladas

o se ha detenido su progresión. Si los dos últimos estadios se presentan después de los 16 años, evidentemente requieren evaluación completa con laboratorio y gabinete y tratamiento médico o en su caso quirúrgico, para evitar que disminuya el pronóstico de talla final y el pico de masa ósea.

Cuando se ha iniciado la pubertad después de los 14 años, se debe individualizar cada caso y dar tratamiento si se juzga prudente pensando en la repercusión social y psicológica aunque el pronóstico de talla no se modifique significativamente.

El pediatra debe diferenciar entre las causas más importantes que afectan crecimiento y desarrollo puberal que son:

1. Enfermedades crónicas y con pobre control, como diabetes tipo I y asma bronquial asociada tratada con medicamentos a base de esteroides.
2. Desnutrición primaria o secundaria a patología específica y más recientemente a trastornos de la alimentación como anorexia y bulimia.
3. Sobrevivientes de enfermedades graves inmunooncológicas, postradiación y otras situaciones similares.
4. Retraso constitucional en crecimiento y desarrollo familiar.

Cuadro 14. Diferencias entre hipogonadismo hipergonadotrófico e hipogonadotrófico

<i>Hipogonadismo. Datos clínicos/exámenes</i>	<i>Hipergonadotrófico</i>	<i>Hipogonadotrófico</i>
Niñas	Ausencia de botón mamario después de los 13.5 años, dismorfias, antecedente de quimioterapia.	Ausencia de botón mamario después de los 13.5 años, antecedente de radioterapia craneal.
Niños	Tanner genital 1 después de 14 años, ausencia de vello púbico; vol. testicular <2 cm después de los 16 años; antecedente de quimioterapia, antecedente de criptorquidia.	Tanner genital 1 después de 14 años; ausencia de vello púbico; vol. testicular <2 cm después de los 16 años; antecedente de radioterapia craneal.
Talla	<3 d.e. PZ* familiar	<3 d.e. PZ* familiar
Velocidad crecimiento	<3 d.e. edad cronológica	<3 d.e. EC
Niñas efecto estrogénico	Negativo <10	Negativo <10
Edad ósea	<1 d.e. edad cronológica	<3 d.e. edad cronológica
Laboratorio	LH, FSH >20, E <10, Cariotipo	LH, FSH <1, estradiol <10, determinar ACTH, cortisol, PRL, T4, TSH
Gabinete	US pélvico	RMN hipotálamo, hipófisis
Tratamiento	Específico, THR	Específico, cirugía, THR

* d.e. PZ desviación estándar de puntuación Z familiar

5. Hipogonadismos hipogonadotróficos e hipergonadotróficos con o sin síndromes de resistencia a la acción de gonadotrofinas o esteroides sexuales o síndromes genéticos específicos.

Las tres primeras causas generalmente pueden descartarse fácilmente. Sin embargo, no se sospechan con la frecuencia debida, especialmente cuando se trata aparentemente de "niños y no adolescentes". Los trastornos de la alimentación se detectan sin dificultad, por ejemplo inicios de anorexia entre los nueve y los 12 años.

Hipogonadismos hipogonadotróficos e hipergonadotróficos con o sin síndromes de resistencia a la acción de gonadotrofinas o esteroides sexuales o síndromes genéticos específicos.

Hipogonadismos hipogonadotróficos e hipergonadotróficos con o sin síndromes de resistencia a la acción de gonadotrofinas o esteroides sexuales o síndromes genéticos específicos (Cuadro 14).

Estos casos dan cuadros variables de eunocoidismo caracterizado por:

- Somatometría: Brazada mayor que la talla en 5 cm o más.
- Segmento inferior mayor que el superior, en más de 5 cm.
- Pobre desarrollo muscular.
- Voz infantil o aguda.
- Infantilismo genital: pene pequeño, pobre desarrollo escrotal, testículos pequeños o no palpables.
- Vello sexual: facial (barba y bigotes), axilar o púbico ausentes o disminuidos.

La causa más frecuente de infantilismo sexual y falta de menarca acompañada de talla baja es el síndrome Turner en niñas. Generalmente se asocia a dismorfias características: hipertelorismo ocular y mamario, paladar alto, implantación baja de cabello en cuello alado; acortamiento del tercero y cuarto metacarpianos. La frecuencia estimada de este problema en México es 1 en 1,200 recién nacidos mujeres.

En niños con talla normal o alta y testículos pequeños, con o sin ginecomastia y proporciones eunocoides, se debe sospechar un síndrome de Klinefelter. La frecuencia estimada en México es de 1 en 800 recién nacidos.

Problemas menos frecuentes son:

- Síndrome de castración prepuberal: Existe el antecedente de criptorquidia bilateral.
- Disgenesias gonadales.
- Síndromes de resistencia a la acción de andrógenos que se expresan como cuadros de desarrollo de caracteres sexuales y amenorrea como el síndrome de testículo feminizante.

Hipogonadismos hipogonadotróficos

- Las causas generalmente son daño hipotálamo-hipofisiario: sobrevivientes de tumores intracraneeos sometidos a cirugía, radioterapia o ambas.
- En niños es frecuente el síndrome de Kallman y variantes que se asocian a hiposmia o anosmia.
- Las deficiencias en la biosíntesis de andrógenos o estrógenos y la deficiencia de 17 alfa hidroxilasa, se asocian

Cuadro 15. Tratamiento de pubertad retrasada

Niños	Niñas
Metiltestosterona VO 10-20 diario Testosterona de depósito Mezclas propionato, enantato etc. Primoteston ® Enantato, Sostenon ® Decanato, fenilpropionato, isocaproato, propionato Sten mensual. ® Prasterona, ciclopentil propionato. Iniciar con 25-100 mg IM mensual.	Con función uterina Estrógenos conjugados. Ej. Premarin 0.625 VO cada tercer día, 3-6 meses. Parches de estrógenos iniciando con dosis de liberación de 25 mcg/día 1-3 días/semana por 6 meses. Aumentar a 0.25 mg diario 6 a 12 meses hasta alcanzar feminización, Tanner 3-4. Iniciar menarca con ciclos artificiales con anticonceptivos orales de tercera generación. Ej. Gynovin 20® (Estradiol 20 mcg.+ Gestodeno 75 mcg) 21 días de cada mes x 7 de descanso.
Después de 6 a 12 meses 250 mg cada 21 a 30 días como dosis de sostén.	Sin función uterina Usar sólo estrógenos conjugados sintéticos VO (0.625-1.25 mg/día) en forma continua o en parches iniciando con dosis de liberación de 50 mcg/día y aumentar en caso necesario a 100 mcg/día. Parches de estrógenos. En pediatría hay que usar el único que se puede cortar para ajustar dosis: Climaderm® 50-100 mcg/día cutáneo 96 h de uso x 24 de descanso.

a talla baja con hipertensión y en niñas puede confundirse con el síndrome de Turner.

Exámenes de laboratorio y gabinete Rayos X e imagen

- Edad ósea de mano y muñeca izquierdas AP, sin anomalías óseas; retraso de 1 a 2 años.
- Lateral de cráneo: observar características de la silla turca, piso, apófisis clínoideas y diámetros.
- Ultrasonido pélvico ovárico: Puede señalar el inicio muy temprano de cambios puberales en ovario y útero. Permite mostrar un útero pequeño y ausencia de ovarios.

Laboratorio

- Perfil de adolescente: FSH y LH, estrógenos o testosterona en límites puberales. La elevación o inhibición de gonadotrofinas hace sospechar hipogonadismo hipergonadotrófico o hipogonadotrófico.
- La prueba de LHRH (Relisorm® Serono) no muestra elevación de gonadotrofinas.

Tratamiento

Generalmente sólo se requiere observación. Se debe tranquilizar a los padres sobre el buen pronóstico de la situación. En algunos niños muy presionados por el retraso en la aparición de caracteres sexuales secundarios, se pueden utilizar dosis bajas de testosterona de depósito IM cada 30 días por tres a cinco dosis. Primoteston® Schering o Sostenon® Organon 50-100 mg/IM/mensual. Para el uso de estrógenos, las dosis y esquemas son menos claros (Cuadro 16).

Tratamiento

En general, el hipogonadismo requiere tratamiento androgénico o estrogénico de sustitución, más el tratamiento específico en caso de otra patología primaria.

Por ejemplo, las niñas con síndrome de Turner, a partir de los 2-4 años de edad, en el momento de que la curva de talla acumulada comience a detenerse deben recibir tratamiento con hormona de crecimiento y en ellas siempre debe investigarse tiroiditis y tratarse en caso de presentarla.

Los niños postoperados de tumores intracraneales además de la sustitución gonadal, en caso necesario deben recibir sustitución de las otras hormonas hipofisarias.

Nota: Por vía oral el Undecanoato de testosterona (Andriol®) cápsula de 10. Dosis, 40 mg/día.

Es ventajoso dar tratamiento para la prevención de la desproporción de los segmentos corporales y de osteopenia; esto mejora la autoestima. A dosis bajas y por tiempo limitado no aumenta significativamente la edad ósea¹⁹⁻²³.

Se pueden consultar las guías de consenso del Simposio Serono celebrado en Italia y editado por el Dr. Zvi Laron sobre retraso puberal¹³.

Pronóstico

Depende de la causa específica del retraso puberal. Varía desde muy bueno en retraso constitucional en crecimiento y desarrollo, hasta serias limitaciones en fertilidad como en algunos síndromes genéticos o sobrevivientes de tumores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Whincup PH. Age of menarche in contemporary British teenagers: survey of girls born between 1982 and 1986. *Brit Med J* 2001;322:1095-6
2. Root AW. Precocious puberty. *Pediatr Rev* 2000;21:10-9
3. Lee PA, Kulin HE, Guo SS. Age of puberty among girls and the diagnosis of precocious puberty. *Pediatrics* 2001;107:1493-4
4. Nakamoto JM. Myths and variations in normal pubertal development. *World J Med* 2000;172:182-5
5. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: Implications for evaluation and treatment. *Pediatrics* 1999;104:946-41
6. Marshall WA, Tanner JM. Variation in the pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;44:291
7. Wu T, Mendola P, Buck GM. Ethnic differences in the presence of secondary sex characteristics and menarche among US girls: The third National Health and Nutrition Examination Survey 1988-1994. *Pediatrics* 2002;110:752-7
8. Abbassi V. Growth and normal puberty. *Pediatrics* 1998;102:507-11
9. Herman-Giddens ME, PA G, Bourdony C, Slora E, et al. Early puberty: a cautionary tale. *Pediatrics* 2001;107:609-10
10. Rosenfield RL, Bachrach LK, Chernauek SD, et al. Current age of onset of puberty. *Pediatrics* 2000;106:622-3
11. Kaplowitz PB, Herman-Giddens ME. Earlier onset of puberty in girls: relation to increased body mass index and race. *Pediatrics* 2001;108:347-53
12. Kaplowitz PB, Oberfield SE. The drug and therapeutics and executive Committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: implications for evaluation and treatment. *Pediatrics* 1999;104:936-41
13. Serono Symposium. Pubertal disorders in precocious/early puberty. *J Pediatr Endocrinol Metabol* 2001;14:985-95
14. Laron Z. Optimal management of precocious puberty and constitutional delay of growth and puberty. *J Pediatr Endocrinol Metabol* 2001;14:953-8
15. Kreiter M, Cara J, Rosenfield R. Modifying the outcome of

- complete precocious puberty. To treat or not to treat. In Grave G Cutler (eds) Sexual Precocity: Etiology, Diagnosis and Management. NY Raven Press 1993;p109
16. Conn PM, Crowley WFJr. Gonadotropin releasing hormone and its analogs. Ann Rev Med 1994;45:391-405
 17. Cassio AI, Cacciari E, Balsamo A, et al. Randomized trial of LHRH analogue treatment on final height in girls with onset of puberty aged 7.5-8.5 years. Arch Dis Child 1999;81:329-32
 18. Klein KO, Barnes KM, Jones JV, Feuillan PP, Cutler GBJr. Increased final height in precocious puberty after long-term treatment with LHRH agonists: The National Institutes of Health Experience. J Clin Endocrinol Metabol 2001;86:4711-16
 19. De Luca FJ, Argente JL, Cavallo L, et al. Management of puberty in constitutional delay of growth and puberty. J Pediatr Endocrinol Metabol 2001;14:953-8
 20. Volta C, Ghizzoni I, Buono T, Fernam F, Virdis R, Bemascom S. Final height in a group of children with constitutional growth delay. Helv Paediatr Acta 1988;43:171-6
 21. Arrigo T, Cistrino M, de Luca FJ, et al. Final height outcome in both untreated and testosterone treated boys with constitutional delay of growth and puberty. J Pediatr Endocrinol Metabol 1996;9:511-7
 22. Stanhope RF, de Luca FJ, Delemarre-VanDwaal HA, et al. Multiple pituitary hormone deficiency: management of puberty for optimal results. J Pediatr Endocrinol Metabol 2001;14:953-8

GEN, Grupo de Estudios del Nacimiento, A.C.

invita al

III Congreso sobre Defectos Congénitos al Nacimiento

con motivo del

XXV aniversario de GEN y XV aniversario de CIMI-Gen

Del 12 al 14 de junio del 2003

Unidad de Congresos del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

Fecha límite para entrega de trabajos libres en cartel: 28 de febrero del 2003

A cada uno de los cinco mejores trabajos libres se otorgará un premio de \$15,000.00

Cuotas de inscripción:	Antes del 28 de febrero	Después del 28 de febrero
Médicos	\$900.00	\$1,100.00
Otros profesionistas	\$600.00	\$800.00
Estudiantes, enfermeras	\$300.00	\$500.00

Informes e inscripciones:

Miguel Laurent núm. 427, col. Del Valle, DF. Tel.: 5488-3755, fax: 5605-2060.

E-mail: gen@gen.org.mx; página web: www.gen.org.mx