



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**UTILIDAD DE LEUPROLIDE EN COMPARACIÓN CON IMPLANTES
DE HISTRELINA EN EL TRATAMIENTO DE LA PUBERTAD
PRECOZ CENTRAL: REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTORES: ALAN JHOSUE TANGUILA MORALES
MAYERLY JULIETH TORRES ESPINOZA**

DIRECTOR: DRA. QUIZHPI PAREDES DIANA ELIZABETH

CUENCA - ECUADOR

2026

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**UTILIDAD DE LEUPROLIDE EN COMPARACIÓN CON IMPLANTES
DE HISTRELINA EN EL TRATAMIENTO DE LA PUBERTAD
PRECOZ CENTRAL: REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTORES: ALAN JHOSUE TANGUILA MORALES
MAYERLY JULIETH TORRES ESPINOZA**

DIRECTOR: DRA. QUIZHPI PAREDES DIANA ELIZABETH

CUENCA - ECUADOR

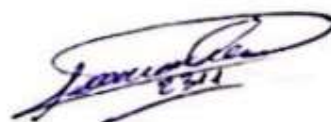
2026

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Alan Jhosue Tanguila Morales portador de la cédula de ciudadanía No. 1500862600 y Mayerly Julieth Torres Espinoza portador de la cédula de ciudadanía No. 0706098613. Declaramos ser los autores de la obra: "Utilidad de leuprolide en comparación con implantes de histrelina en el tratamiento de la pubertad precoz central: Revisión sistemática", sobre la cual nos hacemos responsables sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaramos que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaramos finalmente que nuestra obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también responsabilizamos y eximimos a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 20 de septiembre de 2026



F:

Alan Jhosue Tanguila Morales
C.I. 1500862600



F:

Mayerly Julieth Torres Espinoza
C.I. 0706098613

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "Utilidad de leuprolide en comparación con implantes de histrelina en el tratamiento de la pubertad precoz central: Revisión sistemática" realizado por Alan Jhosue Tanguila Morales con documento de identidad No. 1500862600 y Mayerly Julieth Torres Espinoza portador de la cédula de ciudadanía No. 0706098613, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 22 de Julio de 2025

F:  

Dra. Diana Elizabeth Quizhpi Paredes

DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a mi familia, cuya presencia, amor incondicional y sacrificio han sido el cimiento sobre el cual he construido mi camino. A mis padres, por enseñarme el valor del esfuerzo, la perseverancia y la integridad, por confiar en mí incluso en los momentos en que dudé de mis propias capacidades, y por ser un ejemplo de dedicación y fortaleza. A mis hermanos, por su compañía inquebrantable, por ser mi refugio en los momentos difíciles y por recordarme siempre la importancia de seguir adelante con determinación y optimismo. A mis abuelos, cuya sabiduría, cariño y valores han dejado una huella imborrable en mi vida. Su ejemplo de lucha, paciencia y amor por la familia me ha inspirado a seguir mis sueños con valentía y gratitud. Sus historias, consejos y apoyo incondicional han sido una fuente constante de motivación y aprendizaje. A mis profesores y mentores, por su guía, paciencia y exigencia, que han sido clave en mi formación académica y personal. Sus enseñanzas me han permitido ampliar mi perspectiva, fortalecer mi compromiso con el conocimiento y enfrentar cada reto con mayor seguridad. A mis amigos, quienes, con su compañía, palabras de aliento y momentos de distracción han convertido este proceso en una experiencia más llevadera, enriquecedora y llena de memorias inolvidables. A todos aquellos que, de una u otra forma, han sido parte de este logro. Gracias por inspirarme, por impulsarme a seguir adelante y por estar presentes en este capítulo tan significativo de mi vida.

Atentamente,

Alan Jhosue Tanguila Morales

DEDICATORIA

A mi familia, fuente inagotable de amor y fortaleza, cuyo apoyo ha sido la base sobre la cual he construido cada uno de mis logros. A mis padres, por ser mi mayor ejemplo de esfuerzo y dedicación, por enseñarme que los sueños se alcanzan con trabajo constante y convicción. Su confianza en mí, incluso en los momentos más difíciles, ha sido el motor que me ha impulsado a seguir adelante sin rendirme. A mis hermanos, por su compañía incondicional, por ser mi refugio en tiempos de incertidumbre y por recordarme siempre que los obstáculos se superan con determinación y valentía. A mis profesores y mentores, cuyo conocimiento y guía han sido fundamentales en mi formación tanto académica como personal. Sus enseñanzas han ido más allá de los libros, mostrándome la importancia del pensamiento crítico, la curiosidad y la pasión por aprender. Cada lección impartida ha dejado una huella imborrable en mi camino, brindándome herramientas para enfrentar los desafíos con seguridad y compromiso. Su paciencia y exigencia han sido clave para fortalecer mis habilidades y ampliar mi visión del mundo. A mis amigos, compañeros de travesía que han estado presentes en cada etapa de este proceso, brindándome apoyo, motivación y momentos de alegría. Su compañía ha sido un respiro en los días más exigentes, recordándome que el equilibrio entre el esfuerzo y el descanso es esencial para avanzar. Gracias por cada palabra de aliento, por cada risa compartida y por ser parte de esta historia que hoy celebro con gratitud y emoción. Finalmente, a todas aquellas personas que, de una u otra forma, han sido parte de este camino, aportando su presencia, su sabiduría o su inspiración. Cada gesto de apoyo ha sido valioso, y cada experiencia compartida ha enriquecido este viaje. A todos ustedes, gracias por ser un pilar en mi crecimiento y por impulsarme a seguir adelante con determinación, confianza y esperanza en el futuro.

Atentamente,

Mayerly Julieth Torres Espinoza

AGRADECIMIENTO

Expreso mi más sincero agradecimiento a todas las personas que han sido parte de este camino académico, brindándome su apoyo y confianza. A mi familia, cuyo amor incondicional y valores han sido mi mayor fortaleza. A mis padres, por su esfuerzo y enseñanzas, que me impulsaron a superar cada desafío. A mis hermanos, por su compañía y palabras de aliento. A mis abuelos, por su sabiduría y ejemplo de vida, que han sido una fuente constante de inspiración. A mis profesores y mentores, cuya dedicación y conocimientos han enriquecido mi formación. Su guía y exigencia me han motivado a desarrollar un pensamiento crítico y a asumir cada reto con responsabilidad. A mi director/a de tesis, por su paciencia y apoyo para llevar a cabo este trabajo con rigurosidad y compromiso. A mis amigos, por su compañía y aliento en los momentos difíciles. En especial, a mis mejores amigos, quienes me ayudaron cuando las responsabilidades eran abrumadoras, apoyándome en mis tareas y asegurándose de que nunca estuviera solo. Finalmente, agradezco a todas las personas e instituciones que contribuyeron a la realización de esta tesis. A todos ustedes, mi más sincero reconocimiento por ser parte de este logro.

Atentamente,

Alan Jhosue Tanguila Morales

AGRADECIMIENTO

El camino recorrido hasta este momento ha sido posible gracias al apoyo invaluable de muchas personas, cuyo aliento y orientación han dejado una huella profunda en mi vida. A mi familia, que, con su amor incondicional, su paciencia infinita y su confianza inquebrantable en mis capacidades, ha sido mi mayor fuente de inspiración. Su sacrificio y respaldo han sido la base sobre la que he construido cada logro, recordándome siempre la importancia del esfuerzo y la perseverancia. A mis profesores y mentores, cuyo compromiso con la enseñanza ha sido clave en mi formación. Gracias por compartir su conocimiento, por desafiarme a mejorar cada día y por enseñarme que el aprendizaje va más allá de los libros. Su dedicación y exigencia han sido fundamentales para mi crecimiento tanto académico como personal. En especial, agradezco a mi director/a de tesis, por su orientación, paciencia y valiosos consejos, que han guiado cada etapa de este trabajo, brindándome las herramientas necesarias para desarrollarlo con responsabilidad y rigor. A mis amigos, compañeros de esta travesía, por su apoyo incondicional, por cada conversación de ánimo en los momentos de agotamiento y por recordarme que el éxito no solo se mide en metas alcanzadas, sino también en las experiencias compartidas en el camino. Su compañía ha sido un pilar fundamental en este proceso, y su amistad, un refugio en los días más desafiantes. Finalmente, a todas las personas e instituciones que contribuyeron, directa o indirectamente, en la realización de esta investigación. A quienes compartieron su conocimiento, brindaron acceso a información o colaboraron en la recopilación de datos, les extiendo mi más sincera gratitud. Cada aporte, por pequeño que haya parecido, ha sido esencial en la culminación de este trabajo. Gracias a todos por ser parte de este logro.

Atentamente,

Mayerly Julieth Torres Espinoza

RESUMEN

Introducción: La pubertad precoz central (PPC) es una activación temprana del eje hipotálamo-hipófisis-gónada, manifestándose antes de los 8 años en niñas y los 9 en niños. Se clasifica como idiopática u orgánica, el tratamiento se basa en análogos de GnRH como leuprolide e implantes de histrelina, cuya efectividad y perfil de seguridad se comparan en esta revisión.

Objetivo: Evaluar la eficacia clínica de leuprolide versus implantes de histrelina en el tratamiento de la PPC, considerando adherencia, tolerancia y eventos adversos.

Metodología: Se seleccionaron artículos en inglés o español, humanos mayores de 18 años, estudios comparativos, publicados en los últimos 5 años. Se excluyeron casos, revisiones y estudios sin rigor metodológico, las fuentes de información fueron PubMed y Taylor & Francis, el riesgo de sesgo fue evaluado con herramientas RoB-2 (ensayos clínicos) y JBI (observacionales), los resultados fueron tabulada y narrativa de eficacia, eventos adversos y adherencia.

Resultados: Se incluyeron 19 estudios: 2 ensayos clínicos, 5 transversales y 12 de cohorte. Ambos tratamientos mostraron supresión efectiva del eje gonadotrópico. Histrelina presentó mayor duración de acción y menos efectos adversos. Leuprolide evidenció buena adherencia, aunque requiere administración frecuente.

Discusión: Limitaciones incluyen riesgo de sesgo en algunos estudios y heterogeneidad en poblaciones y esquemas terapéuticos, sin embargo, ambos tratamientos demostraron alta eficacia y seguridad.

Conclusiones: Tanto leuprolide como histrelina son opciones válidas para la PPC, la elección debe basarse en el perfil del paciente, acceso, y preferencias familiares.

Palabras clave: leuprolida, precocidad sexual, pubertad precoz.

ABSTRACT

Introduction: Central precocious puberty (CPP) is an early activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, manifesting before the age of 8 years in girls and 9 years in boys. It is classified as idiopathic or organic, and treatment is based on GnRH analogues such as leuprolide and histrelin implants, whose effectiveness and safety profile are compared in this review.

Objective: To evaluate the clinical efficacy of leuprolide versus histrelin implants in the treatment of CPP, considering adherence, tolerability, and adverse events.

Methodology: Articles and comparative studies in English or Spanish published within the last 5 years, which were performed on humans over 18 years of age, were selected. Cases, reviews, and studies lacking methodological rigor were excluded. The sources of information were PubMed and Taylor & Francis. The risk of bias was evaluated using the RoB 2 (clinical trials) and JBI (observational) tools. The results, including adverse events and adherence, were tabulated, along with a narrative on efficacy.

Results: Nineteen studies were included: 2 clinical trials, 5 cross-sectional, and 12 cohort studies. Both treatments showed effective suppression of the gonadotropic axis. Histrelin showed a longer duration of action and fewer adverse effects. Leuprolide showed good adherence, although it requires frequent administration.

Discussion: Limitations include the risk of bias in some studies and heterogeneity in populations and therapeutic regimens; however, both treatments demonstrated high efficacy and safety.

Conclusions: Both leuprolide and histrelin are valid options for CPP; the choice should be based on the patient's profile, access, and family preferences.

Keywords: leuprolide, sexual precocity, precocious puberty.

ÍNDICE

RESUMEN	9
ABSTRACT.....	10
INTRODUCCIÓN	12
OBJETIVOS.....	14
Objetivo General	14
Objetivos Específicos	14
METODOLOGÍA.....	15
RESULTADOS	21
DISCUSIÓN.....	43
CONCLUSIONES.....	44
CONFLICTO DE INTERESES	43
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	44
ANEXOS	52

INTRODUCCIÓN

La pubertad precoz central (PPC) es una alteración del desarrollo endocrino caracterizada por la activación prematura del eje hipotálamo-hipófisis-gónada, lo que conlleva la aparición de características sexuales secundarias antes de los 8 años en niñas y de los 9 años en niños (1). Esta activación anticipada interrumpe el ritmo fisiológico de crecimiento y maduración, acelerando la edad ósea y acortando el período de crecimiento lineal, lo que compromete la talla adulta final (2).

Según estudios recientes, la PPC afecta entre 1:5,000 y 1:10,000 niños, con una prevalencia mucho mayor en niñas (3). Aunque en la mayoría de los casos se presenta de forma idiopática, especialmente en pacientes femeninas, también puede tener una etiología orgánica, como lesiones hipotalámicas, hamartomas, secuelas de radioterapia o mutaciones genéticas (4). Esto hace indispensable realizar un diagnóstico diferencial detallado, que incluya historia clínica, evaluación hormonal y neuroimagen, para establecer la causa y guiar el tratamiento más adecuado (5).

El manejo oportuno de la pubertad precoz central es fundamental no solo para frenar la maduración sexual anticipada, sino también para prevenir complicaciones a largo plazo, como la baja talla adulta, irregularidades menstruales y alteraciones emocionales o psicosociales que pueden impactar significativamente la calidad de vida del paciente (6). En la actualidad, el tratamiento de elección es la intervención farmacológica con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), cuya función principal es suprimir de forma reversible el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal (7). Entre los agentes más utilizados se encuentran el leuprolide, administrado por vía intramuscular, y los implantes subcutáneos de histrelina, los cuales ofrecen una liberación sostenida del fármaco (8).

Si bien ambos tratamientos han demostrado eficacia en la supresión de la pubertad, existen diferencias relevantes en cuanto a su forma de administración, duración del efecto y perfil de seguridad (9). Por ello, la comparación y descripción detallada de la eficacia clínica de leuprolide e histrelina aporta evidencia que contribuye a determinar cuál de estas opciones terapéuticas resulta más adecuada dentro del abordaje integral de la pubertad precoz central (10).

Los resultados evidencian que ambos tratamientos son efectivos para suprimir el eje gonadotrópico y detener la progresión puberal. Ambas terapias se mostraron válidas y seguras

en el contexto clínico de la PPC (8). Sin embargo, la elección del tratamiento debe considerar factores individuales del paciente. Los hallazgos de este estudio refuerzan la importancia de un enfoque terapéutico personalizado y basado en evidencia, que permita optimizar los resultados clínicos y mejorar la calidad de vida de los niños afectados por esta condición (6).

Este trabajo se enmarca dentro de la línea de investigación de salud infantil de la Universidad Católica de Cuenca, así como en el contexto de los determinantes sociales de la salud, aportando al entendimiento y manejo de la PPC en pediatría (11). Es imperativo que continúen las investigaciones para optimizar las estrategias de tratamiento y mejorar la calidad de vida de estos jóvenes pacientes, por lo que este estudio tiene como objetivo determinar la utilidad de leuprolide en comparación con implantes de histrelina en el tratamiento de la pubertad precoz central.

OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar la utilidad de leuprolide en comparación con implantes de histrelina en el tratamiento de la pubertad precoz central.

Objetivos Específicos

- Identificar estudios comparativos sobre la efectividad de leuprolide y los implantes de histrelina mediante una búsqueda exhaustiva en base de datos científicas.
- Detallar los efectos adversos, tolerancia y adherencia de leuprolide y los implantes de histrelina mediante una búsqueda exhaustiva en base de datos científicas

METODOLOGÍA

La presente revisión sistemática fue elaborada siguiendo los lineamientos de la declaración PRISMA “Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses” del año 2020 (12). De igual manera, se comprobó que el tema no se encuentre registrado en PROSPERO “International prospective register of systematic reviews”.

Para la formulación de la pregunta de investigación se utilizó la nemotecnia PICO, la cual se describe en la tabla 1.

Tabla 1. Pregunta PICO.

	COMPONENTES	DESCRIPCIÓN
P	Pacientes o población	Pacientes con pubertad precoz central
I	Intervención	Leuprolide
C	Comparación	Implantes de histrelina
O	Resultados	Eficacia

Criterios de elegibilidad

Dentro de los criterios de elegibilidad empleamos los siguientes:

Criterios de inclusión:

- Fecha de publicación: últimos 5 años
- Disponibilidad de texto: artículos completos de acceso libre
- Tipo de artículo: ensayos clínicos, estudios observacionales, multicéntrico y comparativo.
- Idioma: español e ingles
- Especie: humanos
- Edad: mayores a 18 años

Criterios de exclusión:

- Literatura sin fundamento científico o bibliografía gris
- Estudios no acordes a metodología planteada en el estudio

- Tipo de artículo: reporte de casos, revisión sistemática, metaanálisis.

Fuentes de información

Los estudios fueron consultados desde el 1 de noviembre de 2024 hasta el 30 de abril de 2025, en las siguientes bases de datos: Pubmed y Taylor & Francis.

Estrategias de búsqueda

Las palabras clave empleadas fueron consultadas en la página web “Descriptores en Ciencias de la Salud DeCS/MeSH” (12), como se observa en la tabla 2.

Tabla 2. Términos DeCS/MeSH.

FUENTE	PALABRA CLAVE	TERMINOS ALTERNATIVOS
DeCS	Pubertad Precoz	Precocidad Sexual, Precocidad Sexual Idiopática, Precocidades Sexuales, Precocidades Sexuales Idiopáticas, Pubertad Precoz Central, Pubertad Precoz Familiar, Pubertad Precoz Limitada al Varón, Pubertad Precoz Masculina, Pubertad Prematura, Pubertades Precoces, Pubertades Precoces Centrales, Pubertades Precoces Familiares, Pubertades Precoces Limitadas al Varón, Pubertades Precoces Masculinas, Pubertades Prematuras, Pubertas Praecox, Testotoxicosis
MeSH	Puberty Precocious	-
DeCS	Leuprolida	Leuprorelina
MeSH	Leuprolide	-
MeSH	Histrelin	-

Estos términos fueron asociados empleando el operador booleano “AND” para construir los siguientes algoritmos de búsqueda que se detallan en la tabla 3, los cuales fueron utilizados en las bases de datos antes descritas.

Tabla 3. Ecuaciones de búsqueda.

BASES DE DATOS	ALGORITMOS DE BÚSQUEDA
Pubmed y Taylor & Francis	(Puberty Precocious) AND (Leuprolide)
	(Puberty Precocious) AND (Histrelin)
	(Puberty Precocious) AND ((Leuprolide) OR (Histrelin))

Proceso de selección de los estudios

La selección de los estudios fue realizada por los dos autores mediante dos etapas: en la primera se examinó el título y resumen de cada artículo con la finalidad de excluir estudios no relacionados con el tema o duplicados; en la segunda etapa los artículos restantes fueron analizados de forma completa para determinar si cumplen con los criterios de elegibilidad antes descritos. Para la eliminación de duplicados se empleó el software Zotero.

Proceso de extracción de los datos

La extracción de la información fue efectuada por los dos autores. Los datos fueron recopilados en una base previamente elaborada el programa Microsoft Excel. En casos de desacuerdo en la selección o extracción, el encargado de solventar esta problemática fue el conductor de la investigación.

Lista de datos

- Desenlaces: Eficacia: efectos adversos, tolerancia y adherencia.
- Otras variables: base de datos, título del artículo, autor del estudio, año, país y URL o DOI.

Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales

La valoración del riesgo de sesgo se efectuó mediante las herramientas: Risk of bias tool, la herramienta RoB 2 es una metodología desarrollada por Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo en ensayos clínicos aleatorizados, ayudando a identificar posibles fuentes de sesgo que podrían afectar la validez de los resultados. Está estructurada en dominios específicos que evalúan aspectos como la generación de la asignación aleatoria, el ocultamiento de la asignación, el manejo de datos faltantes, las desviaciones de las intervenciones planificadas y

la medición de los resultados. Estos dominios permiten clasificar el riesgo de sesgo en niveles: bajo, con algunas preocupaciones, o alto, lo que facilita el análisis crítico de la calidad metodológica de los estudios.

La herramienta es particularmente útil en revisiones sistemáticas al proporcionar un enfoque estándar para evaluar y comparar estudios, promoviendo la transparencia en la identificación de limitaciones. Además, RoB 2 incluye procedimientos detallados para analizar diseños complejos, como ensayos cruzados y por conglomerados, ampliando su aplicabilidad. Al integrar esta herramienta, los investigadores pueden garantizar que las conclusiones de sus revisiones se basen en estudios con menor riesgo de sesgo, fortaleciendo la validez de los resultados generales para el caso de ensayos clínicos.

JBIC critical appraisal tools en caso de estudios observacionales, como los estudios analíticos transversales, requieren que los criterios de inclusión y exclusión de la muestra estén claramente definidos desde el diseño del estudio, esto asegura que los participantes seleccionados sean representantes de la población objetivo y que la investigación sea reproducible. Además, es fundamental que los sujetos del estudio y el entorno sean descritos en detalle, incluyendo características demográficas, localización geográfica y periodo temporal, lo que permite evaluar la aplicabilidad de los resultados a otros contextos. En cuanto a la exposición, esta debe ser medida utilizando métodos válidos y confiables, comparándolos idealmente con un "estándar de oro" y garantizando la repetibilidad de los datos mediante pruebas de consistencia intra e interobservador. Por otro lado, el uso de criterios objetivos y estandarizados para medir las afecciones reduce el riesgo de sesgos y asegura una mayor precisión en la identificación de las condiciones de interés. Consta de 8 preguntas en que sus posibles respuestas son sí, no, posiblemente y no aplicable, las cuales son:

1. ¿Se definieron claramente los criterios de inclusión en la muestra?
2. ¿Se describieron detalladamente los sujetos del estudio y el entorno?
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y confiable?
4. ¿Se utilizaron criterios objetivos y estandarizados para medir la condición?
5. ¿Se identificaron factores de confusión?
6. ¿Se establecieron estrategias para abordar los factores de confusión?
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y confiable?
8. ¿Se utilizó un análisis estadístico apropiado?

Es esencial identificar y manejar los factores de confusión que pueden distorsionar los resultados. Estos deben ser abordados mediante estrategias claras, como el emparejamiento, la estratificación de las muestras o análisis multivariados que ajusten las asociaciones estudiadas. También es necesario que los resultados se midan de manera válida y confiable, utilizando herramientas previamente validadas y asegurando que quienes recolectan los datos estén adecuadamente capacitados. Finalmente, el análisis estadístico debe ser apropiado para responder a los objetivos del estudio, considerando la selección de métodos como la regresión o la estratificación, y asegurando que las suposiciones del modelo sean adecuadas. La transparencia en la descripción de las técnicas empleadas y los ajustes realizados para factores de confusión refuerza la credibilidad de los hallazgos.

Estudios de cohortes, es una herramienta estructurada que evalúa la calidad metodológica de los estudios de cohorte. Evalúa aspectos fundamentales como la comparabilidad entre los grupos (expuestos y no expuestos), la validez y confiabilidad de las mediciones de exposición y desenlace, la identificación y manejo de factores de confusión, la duración y completitud del seguimiento, y la adecuación de los métodos estadísticos utilizados. Consta de 11 preguntas en que sus posibles respuestas son sí, no, posiblemente y no aplicable, las cuales son:

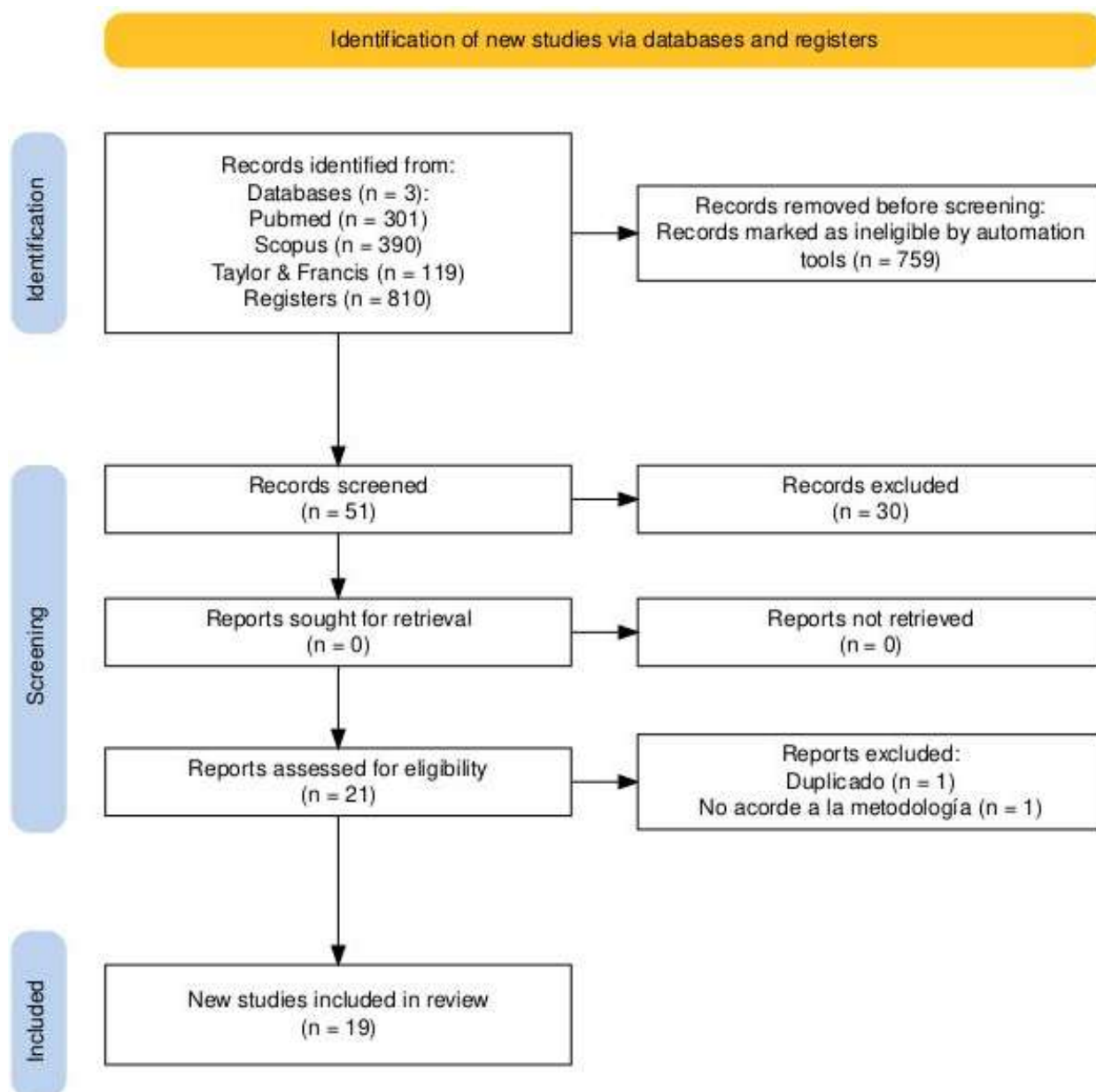
1. ¿Los dos grupos eran similares y fueron reclutados de la misma población?
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y confiable?
4. ¿Se identificaron factores de confusión?
5. ¿Se establecieron estrategias para abordar los factores de confusión?
6. ¿Los grupos/participantes estaban libres del resultado al inicio del estudio (o en el momento de la exposición)?
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y confiable?
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones de la pérdida del seguimiento?
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico apropiado?

La herramienta analiza si los grupos son comparables desde el inicio y si los desenlaces de interés fueron medidos de manera objetiva y precisa. Además, examina si se controlaron los factores de confusión mediante diseño o análisis, y si el tiempo de seguimiento fue suficiente para observar los desenlaces. El seguimiento completo y las estrategias para manejar pérdidas también son aspectos críticos evaluados. Finalmente, el CAT determina la validez y aplicabilidad de los resultados del estudio, permitiendo juzgar su relevancia clínica y la confianza que se puede tener en sus conclusiones. Al final se realiza una evaluación general donde se puede incluir, excluir o solicitar más información.

RESULTADOS

Selección de estudios

Figura 1. Proceso de selección de estudios.



Características de los estudios

Los estudios incluidos en la presente revisión sistemática se describen en la tabla 4.

Tabla 4. Artículos incluidos en la revisión sistemática.

N	BASE DE DATOS	TÍTULO	AUTOR	AÑO	PAÍS	URL O DOI
1	Pubmed	Effectiveness of leuprolide acetate administered monthly compared to three-monthly in the treatment of central precocious puberty: evaluation at the end of treatment (13).	Thaneetrakool et al	2024	Tailandia	DOI: 10.3389/fendo.2024.1390674
2	Scopus	The role of body composition and appetite-regulating hormones in idiopathic central precocious puberty and their changes during GnRH analog therapy (14).	Tarcin et al	2025	Turquía	DOI: 10.1007/s40618-024-02413-3
3	Scopus	Electrocardiographic Findings in Children Treated with Leuprolide Acetate for Precocious Puberty: Does it Cause Prolonged QT (15).	Altun et al	2024	Turquía	DOI: 10.4274/jcrpe.galenos.2024.2024-2-8
4	Scopus	Comparison of the effect of gonadotropin-releasing hormone agonist dosage in girls with central precocious puberty (16).	Jang et al	2023	corea	DOI: 10.6065/apem.2244210.105

5	Scopus	Evaluation of Electrocardiographic Changes in Girls Receiving Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs for Precocious Puberty (17).	Er et al	2023	Turquía	DOI: 10.4274/jpr.galenos.2023.48753
6	Scopus	Efficacy and Safety of Leuprolide Acetate 6-Month Depot for the Treatment of Central Precocious Puberty: A Phase 3 Study (18).	Klein et al	2023	Estados Unidos	DOI: 10.1210/jendso/bvad071
7	Scopus	Extended Use of Histrelin Implant in Pediatric Patients (19).	Pine et al	2023	Estados Unidos	DOI:10.1089/trgh.2021.0130
8	Scopus	No pubertal growth spurt, rapid bone maturation, and menarche post GnRHa treatment in girls with precocious puberty (20).	Briscoe et al	2022	Estados Unidos	DOI: 10.1515/jpem-2022-0389
9	Scopus	Evaluation of hypersensitivity reactions with leuprolide acetate and triptorelin acetate in children (21).	Metbulut et al	2021	Turquía	DOI:10.4103/ijem.ijem_333_21
10	Scopus	Clinical characteristics and treatment patterns with histrelin acetate subcutaneous implants vs. leuprolide injections in children with precocious puberty: a real-world study using a US claims database (22).	Silverman et al	2021	Estados Unidos	DOI: 10.1515/jpem-2020-0721

11	Scopus	Importance of individualizing treatment decisions in girls with central precocious puberty when initiating treatment after age 7 years or continuing beyond a chronological age of 10 years or a bone age of 12 years (23).	Vargas et al	2021	Estados Unidos	DOI: 10.1515/jpem-2021-0114
12	Scopus	Myopic progression in girls with gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment for central precocious puberty (24).	Chung et al	2021	Corea	DOI: 10.3390/children8030171
13	Scopus	Elevated pre-injection basal luteinizing hormone concentrations are common in girls treated for central precocious puberty (25).	Schubert et al	2021	Dinamarca	DOI: 10.4274/jcrpe.galenos.2020.2020.0210
14	Scopus	Phase 3 trial of a small-volume subcutaneous 6-month duration leuprolide acetate treatment for central precocious puberty (26).	Klein et al	2020	Estados Unidos	DOI: 10.1210/clinem/dgaa479
15	Scopus	Treatment patterns, health resource utilization and costs among central precocious puberty patients treated with leuprolide or histrelin: an examination of the commercial and Medicaid populations (27).	Klein et al	2020	Estados Unidos	DOI: 10.1080/13696998.2019.1697700

16	Scopus	Diagnostic value of urinary luteinizing hormone levels in the monitoring of precocious puberty treatment (28).	Yuce et al	2020	Turquía	DOI: 10.20945/2359-3997000000212
17	Scopus	Histrelin implantation and growth outcomes in children with congenital adrenal hyperplasia: An institutional experience (29).	Swendiman et al	2020	Estados Unidos	DOI: 10.1210/jendso/bvz004
18	Scopus	Treatment with depot leuprolide acetate in girls with idiopathic precocious puberty: What parameter should be used in deciding on the initial dose? (30).	Vurallı et al	2020	Turquía	DOI: 10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.0060
19	Scopus	Effect of gonadotropin-releasing hormone analog on ovarian reserve in children with central precocious puberty (10).	Tao et al	2020	China	DOI: 10.21037/apm.2020.01.04

Riesgo de sesgo de los estudios individuales

Se incluyeron en esta revisión sistemática 19 artículos, de los cuales 2 corresponden a ensayos clínicos que presentan un bajo riesgo de sesgo.

Figura 2. Riesgo de sesgo mediante la herramienta Rob-2.

		Risk of bias domains					
		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Study	Klein et al 2023						
	Klein et al 2020						
		Domains: D1: Bias arising from the randomization process. D2: Bias due to deviations from intended intervention. D3: Bias due to missing outcome data. D4: Bias in measurement of the outcome. D5: Bias in selection of the reported result.					Judgement  Low

Se incluyeron 5 estudios transversales, de los cuales 2 presentaron un riesgo alto de sesgo y 2 un riesgo medio.

Figura 3. Riesgo de sesgo mediante la herramienta JBI.

Pregunta	Tarcin et al	Altun et al	Er et al	Silverman et al	Klein et al
1	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
2	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
3	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
4	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
5	Sí	No	No	Sí	Sí
6	Sí	No	No	No claro	No claro
7	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
8	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

Resultado de los estudios individuales

Los resultados más significativos de cada uno de los artículos se describen en la tabla 5, 6, 7 y 8.

Tabla 5. Resultados de la efectividad de Leuprolide.

ARTÍCULO	EFFECTIVIDAD
Effectiveness of leuprolide acetate administered monthly compared to three-monthly in the treatment of central precocious puberty: evaluation at the end of treatment (13).	El leuprolide administrado de manera mensual (3,75 mg) versus trimestralmente (11,25 mg) en niñas con PPC, la formulación trimestral mostró una supresión más eficaz de la LH, con una media de 1.86 ± 0.7 IU/L frente a 2.72 ± 1.8 IU/L en el grupo mensual ($p = 0.049$), y una tasa de supresión del 100% frente al 84,7%. Además, el avance de la edad ósea fue menor en el grupo trimestral (0.88 ± 2.1 años) comparado con el mensual (1.49 ± 0.9 años; $p = 0.04$). Aunque ambos esquemas lograron aumentar la altura adulta predicha, el grupo mensual mostró un mayor incremento respecto al valor inicial (6.58 ± 5.5 cm vs. 4.19 ± 4.6 cm; $p = 0.03$).
The role of body composition and appetite-regulating hormones in idiopathic central precocious puberty and their changes during GnRH analog therapy (14).	De las 24 pacientes con PPC, 20 completaron el seguimiento hasta los 12 meses, todas las pacientes mostraron supresión puberal efectiva, definida por niveles de LH estimulada menores a 4 IU/L, tanto a los 6 como a los 12 meses de tratamiento, independientemente de la formulación utilizada. No se observaron diferencias significativas entre ambas formas de leuprolide en cuanto a los cambios en los niveles hormonales reguladores del apetito (ghrelina, leptina, PYY y NPY), ni en el índice de masa corporal ajustado por edad (BMI SDS) ni en la composición corporal, indicando que ambas formulaciones de leuprolide fueron igualmente eficaces para lograr la supresión del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal en niñas con ICPP durante el primer año de tratamiento.

Comparison of the effect of gonadotropin-releasing hormone agonist dosage in girls with central precocious puberty (16).	El leuprolide tanto en dosis fija (3,75 mg/4 semanas) como en dosis basada en peso (60-85 µg/kg/4 semanas), logró una supresión efectiva de la pubertad, en que la altura adulta final fue de $160,8 \pm 4,1$ cm en el grupo de dosis fija y $161,2 \pm 4,4$ cm en el grupo basado en peso, siendo ambas significativamente mayores que la altura adulta predicha inicial ($155,5 \pm 3,3$ cm y $156,1 \pm 3,6$ cm, respectivamente: $p < 0,001$).
Efficacy and Safety of Leuprolide Acetate 6-Month Depot for the Treatment of Central Precocious Puberty: A Phase 3 Study (18).	El leuprolide se evaluó en función de la supresión de LH y estradiol, al final de las 24 semanas el 86,7% de los pacientes presentó una supresión significativa de LH estimulada a menos de 4 mUI/mL. A lo largo de las 48 semanas, la supresión de LH se mantuvo entre el 86,7% y el 91,1% de los pacientes. Además, el 97,4% de las niñas alcanzaron niveles de estradiol basal inferiores a 20 pg/mL en la semana 24, manteniendo la supresión hasta la semana 48.
No pubertal growth spurt, rapid bone maturation, and menarche post GnRHa treatment in girls with precocious puberty (20).	Se observó que el leuprolide desacelera la maduración ósea y retrasa la aparición de la menarquia, permitiendo un mayor tiempo de crecimiento y optimizando la altura final, tras la suspensión del tratamiento existió una aceleración en la tasa de maduración ósea (de 0.7 ± 0.3 al final del tratamiento a 1.2 ± 0.8 post tratamiento), similar a los niveles previos al inicio del mismo, las niñas continúan creciendo en promedio 4.7 ± 3.7 cm hasta la menarquia, seguida de un crecimiento adicional promedio de 4.6 ± 2.1 cm después de esta, sin evidencia de una aceleración significativa en la velocidad de crecimiento tras la interrupción del tratamiento, indicando que el leuprolide es efectivo para mejorar el pronóstico de altura, aunque requiere un manejo cuidadoso para equilibrar los beneficios del crecimiento con el momento adecuado para suspender el tratamiento.

Clinical characteristics and treatment patterns with histrelin acetate subcutaneous implants vs. leuprolide injections in children with precocious puberty: a real-world study using a US claims database (22).	El estudio indica que el tratamiento con leuprolide logró niveles de supresión hormonal adecuados en la mayoría de los casos evaluados, aunque no en todos. Durante el seguimiento tratado, en una pequeña submuestra con datos de laboratorio, la testosterona fue suprimida en el 68.8% de los niños tratados con leuprolide. En cuanto a la LH, los niveles fueron suprimidos en el 72.7% de los niños y en el 94.9% de las niñas tratadas con leuprolide.
Importance of individualizing treatment decisions in girls with central precocious puberty when initiating treatment after age 7 years or continuing beyond a chronological age of 10 years or a bone age of 12 years (23).	Se reflejó en una supresión adecuada de LH en más del 93,6% de las niñas a partir de la semana 12 de tratamiento. Además, el tratamiento logró una disminución en el cociente entre la edad ósea y la edad cronológica de 1.5 ± 0.30 al inicio a 1.2 ± 0.11 al final del tratamiento, el 91% de las niñas que iniciaron el tratamiento a una edad cronológica igual o mayor a 7 años mostraron una mejoría en su altura adulta predicha (PAH), y en general, el 93.8% (45 de 48 niñas) presentaron aumento de su PAH durante el tratamiento ($p < 0.001$). También se observó que la velocidad de crecimiento disminuyó, como es esperado con una supresión efectiva de la pubertad, de 10.6 ± 3.4 cm/año a 3.7 ± 1.8 cm/año.
Myopic progression in girls with gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment for central precocious puberty (24).	En un estudio de un año con 18 niñas con PPC tratadas con 3.75 mg de leuprolide cada 28 días y 14 controles de la misma edad, se observó que, aunque ambos grupos presentaron progresión miópica, el cambio en el equivalente esférico (SE) y la longitud axial (AL) fue menor en las pacientes con PPC (-0.64 ± 0.41 D y 0.35 ± 0.22 mm, respectivamente) en comparación con los controles (-0.85 ± 0.55 D y 0.55 ± 0.89 mm), aunque esta diferencia no fue

	estadísticamente significativa. Además, se encontró una correlación significativa entre el aumento de la AL y el incremento en la altura ($\beta = 0.691$, $p = 0.039$), lo que sugiere que el tratamiento con leuprolide podría moderar la progresión de la miopía durante la pubertad.
Elevated pre-injection basal luteinizing hormone concentrations are common in girls treated for central precocious puberty (25).	El Leuprolide (3,75 mg cada cuatro semanas) en niñas con pubertad precoz central (PPC) se evaluó principalmente mediante parámetros clínicos y de laboratorio. Aunque el 87,8% de las niñas presentaron concentraciones basales de LH puberales (20,3 UI/L) al menos una vez durante el tratamiento, ninguna mostró una LH estimulada 3,1 UI/L tras repetir la prueba de GnRH, lo que indica una supresión efectiva del eje hipotalámico-hipofisario-gonadal. Además, se observó una reducción significativa en la puntuación de desviación estándar de la altura y en el avance de la edad ósea ($p < 0,001$ para ambos), confirmando que el tratamiento fue eficaz en detener la progresión puberal.
Phase 3 trial of a small-volume subcutaneous 6-month duration leuprolide acetate treatment for central precocious puberty (26).	El leuprolide subcutáneo de 45 mg cada 6 meses mostró una alta eficacia para el tratamiento de la pubertad precoz central (PPC). A las 24 semanas, 54 de 62 niños (87%) alcanzaron niveles de hormona luteinizante (LH) postestimulación menores de 4 UI/L, y a las 48 semanas, 49 de 56 niñas (88%) y la mitad de los niños mantuvieron dichos niveles suprimidos. Además, la velocidad de crecimiento disminuyó de 8,9 cm/año a 6,0 cm/año, y el avance de la edad ósea se redujo de 3,0 a 2,7 años respecto a la edad cronológica. El 97% de las niñas mostraron estabilización o regresión del desarrollo mamario, y en los niños también se observó regresión del desarrollo genital.
Treatment patterns, health resource utilization and costs among central precocious	En este estudio, leuprolida fue administrada a 907 pacientes con seguro médico y 613 pacientes con Medicaid. Los resultados indicaron que los pacientes tratados con leuprolida presentaron una utilización de servicios de salud más baja en comparación con aquellos tratados con histrelina, aunque las visitas al consultorio fueron similares entre ambos

puberty patients treated with leuprolide or histrelin: an examination of the commercial and Medicaid populations (27).	grupos. La duración media del tratamiento fue superior a un año, lo que sugiere que leuprolida fue eficaz para controlar la PPC en la mayoría de los pacientes.
Treatment with depot leuprolide acetate in girls with idiopathic precocious puberty: What parameter should be used in deciding on the initial dose? (30).	Este estudio se observa principalmente en la supresión de LH, donde el 88,6% de las niñas alcanzaron un nivel máximo de LH estimulada inferior a 2 UI/L con la dosis inicial de 3,75 mg/28 días. Esto indica una supresión hormonal adecuada en la mayoría de los casos con la dosis estándar. Además, el ajuste de la dosis a 7,5 mg/28 días en aquellas con un peso corporal superior a 36,2 kg o un índice de masa corporal (IMC) en desviación estándar mayor a 1,64, resultó en una supresión más efectiva.
Effect of gonadotropin-releasing hormone analog on ovarian reserve in children with central precocious puberty (10).	En este estudio se refleja en la supresión significativa de los indicadores hormonales y de los volúmenes uterino y ovárico durante el tratamiento. Los niveles de LH, FSH y estradiol se inhibieron considerablemente durante el tratamiento y se normalizaron gradualmente después de la retirada del fármaco. Tras la menarquia o la reanudación de la menstruación, los niveles de LH y FSH fueron significativamente más altos que los niveles previos al tratamiento ($P < 0,05$). Sin embargo, los volúmenes uterino y ovárico, y los niveles de estradiol no mostraron cambios significativos después de la interrupción ($P > 0,05$).

Tabla 6. Efectos adversos, tolerancia y adherencia de Leuprolide.

ARTÍCULO	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	EFFECTOS ADVERSOS	TOLERANCIA Y ADHERENCIA
Electrocardiographic Findings in Children Treated with Leuprolide Acetate for Precocious Puberty: Does it Cause Prolonged QT? (15).	3.75 mg de acetato de leuprolide IM cada 28 días.	En el estudio participaron 74 niñas entre 5 y 11 años con pubertad precoz central, quienes recibieron inyecciones de 3.75 mg de acetato de leuprolide cada 28 días. La duración media del tratamiento antes del electrocardiograma (ECG) fue de 17.6 ± 10.5 meses (rango de 3 a 66 meses) y la dosis acumulada media fue de 58.4 ± 31.3 mg/m ² (rango de 10.04 a 186.7 mg/m ²). En cuanto a efectos adversos, no se observaron eventos cardiovasculares, no se detectó prolongación del intervalo QT corregido (QTc) y no hubo hallazgos patológicos en el ECG ni en el examen físico ($p = 0,753$).	Respecto a la tolerancia, el tratamiento fue bien tolerado, sin eventos adversos clínicamente significativos relacionados con el fármaco. En cuanto a la adherencia, todos los pacientes cumplieron con el régimen de inyecciones mensuales durante al menos tres meses, sin reportes de pérdidas de seguimiento o incumplimiento terapéutico.
Evaluation of Electrocardiographic Changes in Girls Receiving Gonadotropin-	3,75 mg acetato de leuprolide IM mensual	En un estudio realizado en 44 niñas con pubertad precoz central, con una edad media de $9,13 \pm 1,55$ años, se administró tratamiento con acetato de leuprolida. Tras seis meses, se observó una prolongación significativa del intervalo QT ($p < 0,001$),	El tratamiento con análogos de GnRH fue bien tolerado por las participantes, sin reportarse efectos secundarios clínicamente relevantes ni

Releasing Hormone Analogues for Precocious Puberty (17).		aunque no se hallaron diferencias en los valores de PR, QRS, QTc, dispersión QT ni dispersión QTc (p > 0,05). Esta prolongación del QT se interpretó como consecuencia de la variabilidad en la frecuencia cardíaca, sin presencia de arritmias ni eventos cardiovasculares clínicamente relevantes.	complicaciones durante el período de estudio. Todas las pacientes recibieron las inyecciones mensuales de acetato de leuprolida según lo programado durante al menos seis meses, sin abandonos del tratamiento ni incumplimientos del protocolo terapéutico.
Efficacy and Safety of Leuprolide Acetate 6-Month Depot for the Treatment of Central Precocious Puberty: A Phase 3 Study (18).	45 mg de acetato de leuprolide IM de liberación prolongada para 6 meses. Dos dosis, una en la semana 0 y otra en la semana 24.	El estudio incluyó a 45 pacientes (41 niñas y 4 niños) con diagnóstico de pubertad precoz central, los pacientes tratados previamente (n=18), el 94.4% presentó al menos un evento adverso, el 77.8% presentó eventos adversos relacionados con el tratamiento, y no se reportaron eventos graves. En este grupo, los efectos adversos más frecuentes fueron dolor en el sitio de inyección en 55.6%, cefalea en 44.4%, dolor orofaríngeo en 22.2%, tos en 16.7%, fiebre en 16.7%, vómitos en 16.7%, gastroenteritis en 16.7%, nasofaringitis en 11.1%, dolor en extremidad en 11.1%,	El tratamiento fue bien tolerado, no se reportaron eventos adversos que condujeran a la discontinuación, y la mayoría de los eventos fueron de intensidad leve o moderada. La adherencia fue excelente, ya que el 100% de los pacientes recibieron las dos dosis programadas y el 97.8%

		y rinorrea en 5.6%. Entre los pacientes sin tratamiento previo (n=27), el 100% presentó algún evento adverso, el 85.2% presentó eventos adversos relacionados con el tratamiento y el 7.4% experimentó eventos adversos graves. En este grupo, los efectos adversos más frecuentes fueron dolor en el sitio de inyección en 77.8%, cefalea en 25.9%, tos en 14.8%, dolor orofaríngeo en 11.1%, dolor abdominal superior en 18.5%, fiebre en 11.1%, vómitos en 7.4%, gastroenteritis en 3.7%, alteraciones del estado de ánimo en 11.1%, nasofaringitis en 7.4%, dolor en extremidad en 7.4%, y rinorrea en 11.1%.	completaron el seguimiento hasta la semana 48
Evaluation of Hypersensitivity Reactions with Leuprolide Acetate and Triptorelin Acetate in Children (21).	3.75 mg cada mes o 11.25 mg cada 3 meses de acetato de leuprolide IM.	De los 1010 pacientes con pubertad precoz central tratados entre 2013 y 2020, 364 pacientes (36%) recibieron solo leuprolide acetato (LA) en dosis de 3.75 mg/mes o 11.25 mg cada 3 meses. Se reportaron 3 casos (0.29%) de abscesos estériles relacionados con LA, los cuales aparecieron tras la 3.^a, 4.^a y 9.^a dosis de tratamiento. No se registraron casos de anafilaxia ni otros efectos adversos graves con LA. Calculando	La tolerancia fue muy buena, con alta adherencia al tratamiento: solo 1 paciente interrumpió el uso de LA por efectos adversos, mientras que 2 continuaron con ajustes. Estos hallazgos indican un perfil de seguridad favorable para LA en

		sobre el total de pacientes que usaron LA, la prevalencia de reacciones adversas fue 0.007%. En respuesta a los efectos adversos, dos pacientes cambiaron de LA a triptorelina (TA), mientras que uno continuó usando LA ajustando la dosis a 11.25 mg cada 3 meses, sin presentar nuevos síntomas	el tratamiento de la pubertad precoz central pediátrica.
Clinical characteristics and treatment patterns with histrelin acetate subcutaneous implants vs. leuprolide injections in children with precocious puberty: a real-world study using a US claims database (22).	45 mg de acetato de leuprolide cada 6 meses IM.	El 83% de los participantes tratados con leuprolide acetato subcutáneo 45 mg cada 6 meses experimentaron al menos un efecto adverso durante el estudio, mientras que el 34% presentó eventos considerados relacionados con el tratamiento. Los efectos adversos más frecuentes fueron dolor en el sitio de inyección (31%), nasofaringitis (22%), fiebre (17%), cefalea (16%) y tos (13%). Estos eventos fueron de intensidad leve, transitorios y no requirieron suspensión del tratamiento. No se reportaron abscesos estériles ni convulsiones. Se notificaron dos eventos adversos graves (sibilancias y rash) en un solo paciente, pero ambos fueron considerados no relacionados con el fármaco.	La tolerancia fue buena en general, con uso de anestesia local en el 82% de las inyecciones para reducir molestias, y la adherencia fue alta, ya que ningún paciente interrumpió el tratamiento por efectos adversos y el 95% completó el estudio.

Tabla 7. Efectividad de los implantes de histrelina.

ARTÍCULO	EFECTIVIDAD
Extended Use of Histrelin Implant in Pediatric Patients (19).	Los implantes de histrelina para la supresión puberal fue demostrada en todos los 50 implantes, con una duración mínima de 15 meses, la supresión fue confirmada tanto por pruebas de laboratorio como por exámenes clínicos. El tratamiento mostró efectividad en un promedio de 37.5 meses, alcanzando hasta 48 meses en algunos casos, en el grupo A, 21 de 25 sujetos mostraron disminuciones significativas en los niveles de LH, testosterona (en AMAB) y estradiol (en AFAB) durante el tratamiento.
Clinical characteristics and treatment patterns with histrelin acetate subcutaneous implants vs. leuprolide injections in children with precocious puberty: a real-world study using a US claims database (22).	Para histrelina, los resultados fueron más consistentes: la testosterona fue suprimida en el 86.4% de los niños tratados. Además, los niveles de LH fueron suprimidos en el 100% de los niños y niñas que usaban histrelina. También se reporta supresión del FSH en el 100% de las niñas tratadas, y los niveles de estradiol fueron suprimidos en el 100% de las niñas observadas.
Treatment patterns, health resource utilization and costs among central precocious puberty patients treated with	En cuanto a histrelina, se administró a 270 pacientes con seguro médico y 45 pacientes con Medicaid. A pesar de que los pacientes tratados con histrelina utilizaron más servicios en general, tuvieron menos visitas al consultorio en comparación con los que recibieron leuprolida. Sin embargo, los costes de ambos tratamientos fueron similares en las

leuprolide or histrelin: an examination of the commercial and Medicaid populations (27).	dos poblaciones de pagadores. Esto sugiere que, aunque histrelin podría haber requerido más recursos en algunos aspectos, su eficacia general en el control de la PPC fue comparable a la de leuprolida.
Histrelin implantation and growth outcomes in children with congenital adrenal hyperplasia: An institutional experience (29).	Los resultados mostraron mejoras significativas en los parámetros de crecimiento, entre ellos, la edad ósea (EO) a la edad cronológica (EC), que disminuyó de $1,57 \pm 0,4$ a $1,25 \pm 0,25$ ($P < 0,01$), indicando una desaceleración en el avance de la maduración ósea. La altura adulta prevista (PAH) aumentó en $7,1 \pm 6,6$ cm ($P < 0,01$), lo que sugiere un impacto positivo en la ganancia de altura potencial. En un subgrupo de 10 niños, se observó que alcanzaron la altura adulta esperada. Además, el z-score de la altura adulta mejoró significativamente en comparación con el z-score de la PAH antes del tratamiento, pasando de $-1,96 \pm 1,1$ a $-1,42 \pm 0,9$ ($P < 0,01$), aunque se mantuvo por debajo de la altura media parental z ($P = 0,01$).

Tabla 8. Efectos adversos, tolerancia y adherencia de los implantes de histrelina.

ARTÍCULO	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	EFFECTOS ADVERSOS	TOLERANCIA Y ADHERENCIA
Extended Use of Histrelin Implant in Pediatric Patients (19).	Implante de acetato de histrelina 65 ug/día subcutáneo A veces 50 ug acetato de histrelina 65 ug/día	se evaluaron 49 pacientes pediátricos (42 con disforia de género y 7 con pubertad precoz central) que utilizaron 50 implantes de histrelin por un promedio de 37.5 ± 13.6 meses. De los 23 implantes removidos (después de 32.9 ± 11.5 meses en promedio), el 13% (3 implantes) presentó efectos adversos durante la extracción: un implante se rompió en dos fragmentos a los 45 meses, otro se fragmentó en varias partes a los 62 meses, y un tercer caso presentó dificultad en la extracción debido a encapsulamiento a los 18 meses. No se reportaron infecciones ni hemorragias durante los procedimientos de remoción.	La tolerancia fue muy buena: 86.4% de los procedimientos de remoción (19 de 22 casos con reporte quirúrgico) fueron sin complicaciones; solo tres implantes presentaron complicaciones menores (dos rupturas y un encapsulamiento). La adherencia fue alta, ya que la mayoría de los pacientes (42 de 50 implantes) mantuvo supresión clínica y bioquímica de la pubertad durante un promedio de 37.5 ± 13.6 meses, y las familias optaron por mantener los implantes más allá del año inicial recomendado, principalmente para evitar cirugías frecuentes y disminuir costos.
Histrelin Implantation and Growth Outcomes in Children With Congenital Adrenal	Implante de acetato de histrelina 65 ug/día subcutáneo	En un total de 15 pacientes tratados durante una mediana de 3 años (rango 2–5 años), no se reportaron complicaciones relacionadas con el implante de histrelin. Todos los pacientes	La tolerancia fue excelente, ya que no se reportaron infecciones, sangrados ni complicaciones quirúrgicas asociadas al implante. La adherencia fue completa: todos

Hyperplasia: An Institutional Experience (29).	mostraron supresión puberal efectiva durante el tratamiento y recuperación de la pubertad en un promedio de $11 \pm 1,78$ meses tras la extracción del dispositivo (rango 6–17 meses), sin infecciones, fracturas del implante ni dificultades quirúrgicas notificadas.	los pacientes siguieron el tratamiento sin interrupciones hasta alcanzar los objetivos del estudio, y tras la retirada del implante, la pubertad se reanudó espontáneamente en un promedio de 11 ± 1.78 meses.
--	---	--

DISCUSIÓN

Diversos estudios respaldan la efectividad del leuprolide en el tratamiento de PPC, Thaneetrakool et al. (13) reportaron mayor supresión de LH y menor avance óseo con la formulación trimestral frente a la mensual ($p < 0,05$). Tarcin et al. (14) y Jang et al. (16) mostraron supresión efectiva en todas las pacientes, sin diferencias en IMC o composición corporal, y mejoras significativas en la altura adulta final ($p < 0,001$). Klein et al. (18) documentaron supresión sostenida de LH y estradiol en más del 86% y 97% de los casos, respectivamente, mientras que Briscoe et al. (20), Vargas et al. (23) reportaron mejoría de la altura adulta predicha en el 93,8% de las niñas ($p < 0,001$). Schubert et al. (25) y Klein et al. (18) confirmaron también la efectividad del esquema subcutáneo semestral, con regresión puberal en la mayoría de los pacientes. Mientras que los implantes de histrelina Pine et al. (19) evidenciaron supresión clínica y bioquímica sostenida hasta por 48 meses en la mayoría de los pacientes. Silverman et al. (22) confirmaron supresión completa de LH y FSH en niñas, y de testosterona en el 86,4% de los niños. Swendiman et al. (29) reportaron mejoras significativas en la relación edad ósea/edad cronológica ($p < 0,01$) y en la altura adulta predicha, con una ganancia promedio de 7,1 cm. Klein et al. (18) destacaron que, aunque los pacientes tratados con histrelina usaron más recursos generales, necesitaron menos visitas médicas, manteniendo una eficacia comparable a la leuprolide.

El leuprolide se asocia principalmente con efectos adversos leves y locales. Según Altun et al. (15), no se observaron eventos cardiovasculares ni alteraciones en el ECG, aunque Er et al. (17) reportaron una prolongación significativa del QT, esta no tuvo relevancia clínica. Klein et al. (18) documentaron una alta frecuencia de eventos adversos leves, siendo los más comunes el dolor en el sitio de inyección, cefalea y síntomas respiratorios, sin eventos graves en la mayoría de los casos. Metbulut et al. (21) reportaron abscesos estériles en solo el 0,29% de los pacientes, sin casos de anafilaxia. Silverman et al. (22) confirmaron que el 83% presentó efectos adversos, mayormente leves y transitorios, destacando dolor en el sitio de inyección, nasofaringitis y fiebre, sin necesidad de suspender el tratamiento. En cambio, el implante de histrelina presenta una baja incidencia de efectos adversos, según Pine et al. (19), en 23 extracciones se reportaron solo tres complicaciones menores: dos casos de fragmentación del implante y uno de dificultad por encapsulamiento, sin infecciones ni hemorragias. Por su parte, Swendiman et al. (29) no reportaron complicaciones en 15 pacientes tras un seguimiento de hasta 5 años, incluyendo una extracción sin incidentes ni infecciones, fracturas o dificultades quirúrgicas.

El tratamiento con leuprolide ha mostrado una buena tolerancia y alta adherencia en diversos estudios. Según Altun et al. (15) y Er et al. (17), no se reportaron efectos adversos clínicamente significativos, y todos los pacientes cumplieron con las inyecciones mensuales sin abandonar el tratamiento. Klein et al. (18) también observó que la mayoría de los eventos fueron leves o moderados, y la adherencia fue excelente, con un 97.8% de pacientes completando el seguimiento. Metbulut et al. (21) reportaron solo un paciente que interrumpió el tratamiento debido a efectos adversos, mientras que Silverman et al. (22) destacaron el uso de anestesia local para mejorar la tolerancia, con un 95% de adherencia durante el estudio, y Chung et al. (24) mencionan que el leuprolide podría moderar la progresión de la miopía en niñas con PPC. El tratamiento con implantes de histrelina mostró buena tolerancia en varios estudios, Pine et al. (19) reportaron que el 86.4% de los procedimientos de remoción fueron sin complicaciones, con solo tres casos de rupturas y encapsulamientos. Swendiman et al. (29) también observaron alta adherencia, con todos los pacientes siguiendo el tratamiento hasta alcanzar los objetivos y reanudando la pubertad espontáneamente después de la extracción del implante en un promedio de 11 ± 1.78 meses.

Tanto el leuprolide como los implantes de histrelina han demostrado alta efectividad en la supresión del eje gonadotrópico en niños con PPC, el leuprolide en formulaciones mensuales y trimestrales, ha mostrado supresión efectiva de LH y estradiol en más del 86% y 97% de los casos, respectivamente (Klein et al. (18)), con mejoras significativas en la altura adulta final ($p < 0,001$; Jang et al. (16), Vargas et al. (23)). Por su parte, los implantes de histrelina han logrado una supresión hormonal sostenida por hasta 48 meses (Pine et al. (19)), con ganancia promedio de 7,1 cm en altura adulta predicha (Swendiman et al. (29), $p < 0,01$). En cuanto a la seguridad, el leuprolide presenta mayor frecuencia de efectos adversos leves (dolor local, cefalea), aunque sin eventos graves relevantes (Metbulut et al. (21), Altun et al. (15)). En contraste, los implantes de histrelina muestran una menor incidencia de complicaciones, con solo tres eventos menores entre 23 extracciones (Pine et al. (19)) y sin infecciones ni dificultades significativas reportadas incluso tras 5 años (Swendiman et al. (29)). Respecto a la adherencia y tolerancia, ambos tratamientos son bien aceptados, el leuprolide requiere inyecciones frecuentes, pero muestra alta adherencia (97,8%; Klein et al. (18)), en cambio los implantes de histrelina, aunque implican un procedimiento quirúrgico, permiten una menor frecuencia de intervenciones médicas, manteniendo alta adherencia sin interrupciones durante el tratamiento (Swendiman et al. (29)).

CONCLUSIONES

El presente análisis comparativo entre leuprolide e implantes de histrelina en el tratamiento de la PPC evidencia que ambos fármacos son altamente eficaces en la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas, logrando controlar la progresión puberal y mejorar la talla adulta proyectada. El leuprolide provoca supresión de LH y estradiol en la mayoría de los casos, junto con un aumento significativo en la talla final predicha. Los implantes de histrelina, por su parte, han demostrado una supresión hormonal sostenida hasta por 48 meses, con una ganancia media de 7,1 cm en talla adulta y regresión clínica de los signos puberales.

En cuanto a seguridad, el leuprolide se asocia principalmente con efectos adversos leves y transitorios, como dolor en el sitio de inyección, cefalea y síntomas respiratorios; la prolongación del QT, aunque estadísticamente significativa, carece de relevancia clínica. Los implantes de histrelina muestran un perfil de seguridad aún más favorable, con baja incidencia de complicaciones, limitadas a dificultades menores en la extracción, sin reportes de infecciones o eventos graves.

Respecto a la tolerancia y adherencia, ambas terapias son bien aceptadas, el leuprolide requiere inyecciones periódicas, lo que puede representar un reto logístico, pero ha mostrado altas tasas de adherencia. Los implantes de histrelina, al requerir un solo procedimiento quirúrgico cada 1–2 años, facilitan el seguimiento a largo plazo y reducen el número de intervenciones médicas, ambos tratamientos son opciones válidas y eficaces, y su elección dependerá del contexto clínico y las preferencias familiares.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés relacionado con la realización y publicación de este trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gaikwad PM, Goswami S, Sengupta N, Baidya A, Das N. Transformation of Peripheral Sexual Precocity to Central Sexual Precocity Following Treatment of Granulosa Cell Tumor of the Ovary. *Cureus* [Internet]. 2022 Feb 28 [cited 2025 May 1];14(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35371651/>
2. Ahn JH, Park JK, Jung SJ, Lee JE. Central Precocious Puberty Following Treatment of Precocious Pseudo-Puberty Caused by Leydig Cell Tumor: A Pediatric Case and Literature Review. *Clin Pediatr Hematol* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2025 May 1];29(2):74–8. Available from: <https://doaj.org/article/2275f06bac1d48058840fd26d93c00d0>
3. Song Y, Kong Y, Xie X, Wang Y, Wang N. Association between precocious puberty and obesity risk in children: a systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr*. 2023 Aug 11;11:1226933.
4. Aftab S, Manzoor J, Mahmood Q, Shaheen T. Precocious puberty: The clinical profile and the etiological classification of children presented at a tertiary care children's hospital. *Pakistan J Med Sci* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2025 May 1];38(4):955–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35634621/>
5. Singhanian P, Bhattacharjee R, Pratim Chakraborty P, Chowdhury S. Leydig Cell Tumor-Induced Gonadotropin-Independent Precocious Puberty Progressing to Gonadotropin-Dependent Precocious Puberty Post Orchiectomy: Out of the Frying Pan Into the Fire. *Cureus* [Internet]. 2022 Jan 12 [cited 2025 May 1];14(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35165615/>
6. Arguinzoniz Valenzuela SL, González Mereles AP, López López AP, González Baqué I. Controversias en el manejo de la pubertad precoz. *An Médicos la Asoc Médica del Cent Médico ABC*. 2022;67(2):100–8.
7. Peruana AM, Melissa C, Peralta M, Martínez M, Pereyra S, Ventura D, et al. Efecto sobre la talla en niñas con pubertad precoz central de diagnóstico tardío tratadas con análogos de GnRH. *ACTA MEDICA Peru* [Internet]. 2020 Mar 31 [cited 2025 May 1];37(1):48–53. Available from: <https://amp.cmp.org.pe/index.php/AMP/article/view/966>
8. Cho AY, Ko SY, Lee JH, Kim EY. Effects of gonadotropin-releasing hormone agonist

- treatment on final adult height in boys with idiopathic central precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2025 May 1];26(4):259–65. Available from: <http://e-apem.org/journal/view.php?number=874>
9. Thaneetrakool T, Aroonparkmongkol S, Numsriskulrat N, Supornsilchai V, Wacharasindhu S, Srilanchakon K. Effectiveness of leuprolide acetate administered monthly compared to three-monthly in the treatment of central precocious puberty: evaluation at the end of treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15(April):1–6.
 10. Knific T, Lazarevič M, Žibert J, Obolnar N, Aleksovska N, Šuput Omladič J, et al. Final adult height in children with central precocious puberty – a retrospective study. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2022 Dec 2 [cited 2025 May 1];13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36531464/>
 11. Universidad Catolica de Cuenca. Líneas De Investigación Institucionales. Univ Catol Cuenca. 2020;88–148.
 12. Yepes-Nuñez JJ, Urrútia G, Romero-García M, Alonso-Fernández S. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Española Cardiol* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2025 May 1];74(9):790–9. Available from: <https://www.revespcardiol.org/es-declaracion-prisma-una-guia-actualizada-articulo-S0300893221002748>
 13. Thaneetrakool T, Aroonparkmongkol S, Numsriskulrat N, Supornsilchai V, Wacharasindhu S, Srilanchakon K. Effectiveness of leuprolide acetate administered monthly compared to three-monthly in the treatment of central precocious puberty: evaluation at the end of treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Apr 26;15:1390674.
 14. Tarçın G, Bayramoğlu E, Güneş Kaya D, Karakaş H, Demirbaş KC, Turan H, et al. The role of body composition and appetite-regulating hormones in idiopathic central precocious puberty and their changes during GnRH analog therapy. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2024;48(1):145–52. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40618-024-02413-3>
 15. Altun EE, Yaşar A, Dursun F, Seymen G, Kırmızıbekmez H. Electrocardiographic Findings in Children Treated with Leuprolide Acetate for Precocious Puberty: Does it Cause Prolonged QT? *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2024;16(4):426–30.

16. Jang S, Kim SJ, Lee M, Lee HI, Kwon A, Suh J, et al. Comparison of the effect of gonadotropin-releasing hormone agonist dosage in girls with central precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2023;28(4):283–8.
17. Er E, Ata A, Orgun A. Evaluation of Electrocardiographic Changes in Girls Receiving Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs for Precocious Puberty. *J Pediatr Res.* 2023;10(3):222–7.
18. Klein KO, Mauras N, Nayak S, Sunil B, Martinez-Placencia BM, Dragnic S, et al. Efficacy and Safety of Leuprolide Acetate 6-Month Depot for the Treatment of Central Precocious Puberty: A Phase 3 Study. *J Endocr Soc [Internet].* 2023;7(7):1–11. Available from: <https://doi.org/10.1210/jendso/bvad071>
19. Pine-Twaddell E, Newfield RS, Marinkovic M. Extended Use of Histrelin Implant in Pediatric Patients. *Transgender Heal [Internet].* 2023 Jun 1 [cited 2024 Dec 16];8(3):264–72. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/trgh.2021.0130>
20. Briscoe A, Chen K, Klein KO. No pubertal growth spurt, rapid bone maturation, and menarche post GnRHa treatment in girls with precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2022;35(11):1401–9.
21. Metbulut AP, Adigüzel KT, Islamoğlu C, Boyraz M, Misirlioğlu ED. Evaluation of hypersensitivity reactions with leuprolide acetate and triptorelin acetate in children. *Indian J Endocrinol Metab.* 2021;25(6):527–31.
22. Silverman LA, Han X, Huang H, Near AM, Hu Y. Clinical characteristics and treatment patterns with histrelin acetate subcutaneous implants vs. leuprolide injections in children with precocious puberty: A real-world study using a US claims database. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2021;34(8):961–9.
23. Vargas M, Dragnic S, Aldridge P, Klein KO. Importance of individualizing treatment decisions in girls with central precocious puberty when initiating treatment after age 7 years or continuing beyond a chronological age of 10 years or a bone age of 12 years. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2021;34(6):733–9.
24. Chung SA, Lee HS, Kim SW, Hwang JS. Myopic progression in girls with gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment for central precocious puberty. *Children.* 2021;8(3):4–9.

25. Schubert S, Hvelplund AH, Handberg A, Hagstroem S, Leunbach TL. Elevated pre-injection basal luteinizing hormone concentrations are common in girls treated for central precocious puberty. *JCRPE J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2021;13(2):204–11.
26. Klein KO, Freire A, Gryngarten MG, Kletter GB, Benson M, Miller BS, et al. Phase 3 trial of a small-volume subcutaneous 6-month duration leuprolide acetate treatment for central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(10):3660–71.
27. Klein KO, Soliman AM, Bonafede M, Nelson JK, Grubb E. Treatment patterns, health resource utilization and costs among central precocious puberty patients treated with leuprolide or histrelin: an examination of the commercial and Medicaid populations. *J Med Econ* [Internet]. 2020;23(4):407–14. Available from: <https://doi.org/10.1080/13696998.2019.1697700>
28. Yuce O, Bideci A, Çelik N, Çamurdan O, Yüce Ö, Cinaz P. Diagnostic value of urinary luteinizing hormone levels in the monitoring of precocious puberty treatment. *Arch Endocrinol Metab*. 2020;64(2):121–7.
29. Swendiman RA, Coons BE, Alter CA, Bamba V, Nance ML, Vogiatzi MG. Histrelin implantation and growth outcomes in children with congenital adrenal hyperplasia: An institutional experience. *J Endocr Soc*. 2020;4(2):1–10.
30. Vurallı D, Alıkaşıfoğlu A, İyigün İ, Canoruç D, Ozon A, Gönç N, et al. Treatment with depot leuprolide acetate in girls with idiopathic precocious puberty: What parameter should be used in deciding on the initial dose? *JCRPE J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2020;12(1):37–44.

ANEXOS

Anexo 1. Tabla de Excel con las características de los artículos incluidos y excluidos.

N	BASE DE DATOS	TÍTULO	AUTOR	AÑO	PAÍS	URL O DOI	INCLUIDO	EXCLUIDO	MOTIVO DE LA EXCLUSIÓN	TIPO DE ESTUDIO REALIZADO	HERRAMIENTA PARA EVALUAR SESGO	RESULTADO ANALISIS DE SESGO
1	Pubmed	Clinical characteristics and treatment patterns with histrelin acetate subcutaneous implants vs. leuprolide injections in children with precocious puberty: a real-world study using a US claims database	Lawrence et al	2021	Estados Unidos	DOI: 10.1515/jpem-2020-0721		X	NO RELACIONADO AL TEMA DE INVESTIGACIÓN			
2	Pubmed	Phase 3 Trial of a Small-volume Subcutaneous 6-Month Duration Leuprolide Acetate Treatment for Central Precocious Puberty	Karen et al	2020		DOI: 10.1210/clinem/dga479		X	NO RELACIONADO AL TEMA DE INVESTIGACIÓN			
3	Pubmed	An open label, multicenter clinical trial that investigated the efficacy and safety of leuprorelin treatment of central precocious puberty in Chinese children	Xiaoping et al	2021	China	DOI: 10.1097/MD.00000000000028158		X	NO RELACIONADO AL TEMA DE INVESTIGACIÓN			
4	Pubmed	Effectiveness of leuprolide acetate administered monthly compared to three-monthly in the treatment of central	Thaneetrakool et al	2024	Tailandia	DOI: 10.3389/fendo.2024.1390674	X			Cohorte retrospectivo	Critical appraisal tools JBI	Leve

		precocious puberty: evaluation at the end of treatment.							
5	Pubmed	Timing of onset of menses after GnRH agonist treatment for central precocious puberty	Karen et al	2024	Estados Unidos	DOI: 10.1515/jpem-2023-0543	X	NO SE RELACIONA CON EL TEMA DE INVESTIGACIÓN	
6	Pubmed	Telomere length is not altered in girls with idiopathic central precocious puberty treated with a GnRH analog - leuprolide acetate	Furtado et al	2020	Brasil	DOI: 10.1080/09513590.2020.1770212	X	NO SE RELACIONA CON EL TEMA DE INVESTIGACIÓN	
7	Taylor & Francis	The Dutch Protocol for Juvenile Transsexuals: Origins and Evidence	Michael B	2022	Holanda	DOI: 10.1080/0092623X.2022.2121238	X	NO SE RELACIONA CON EL TEMA DE INVESTIGACIÓN	
8	Taylor & Francis	Hydroxyl Group-Targeted Conjugate and Its Self-Assembled Nanoparticle of Peptide Drug: Effect of Degree of Saturation of Fatty Acids and Modification of Physicochemical Properties	Jisoo et al	2022	Republica de Corea	DOI: 10.2147/IJN.S356804	X	NO SE RELACIONA CON EL TEMA DE INVESTIGACIÓN	

9	Taylor & Francis	Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of the new prolonged-releaseleuporelin acetate microspheres for injection compared with Enantone® in healthyChinese male volunteers	Huan et al	2021	China	DOI: 10.1080/17425255.2021.1948534		X			NO SE RELACIONA CON EL TEMA DE INVESTIGACIÓN
10	Scopus	The Effect of GnRH Analogs on Body Mass Index in Girls with Central Precocious Puberty: A Single-Center Retrospective Study with a Literature Review	Cammisa et al	2025	Italia	DOI: 10.3390/children12030336		X			NO SE RELACIONA CON EL TEMA DE INVESTIGACIÓN
11	Scopus	Combined Treatment With Leuprolide Acetate and Burosumab in X-linked Hypophosphatemia and Precocious Puberty: A Therapeutic Response	Gustavo et al	2025	Brasil	DOI: 10.1016/j.aace.2024.09.004		X			NO SE RELACIONA CON EL TEMA DE INVESTIGACIÓN
12	Scopus	The role of body composition and appetite-regulating hormones in idiopathic central precocious puberty and their changes during GnRH analog therapy	Tarcin et al	2025	Turquía	DOI: 10.1007/s40618-024-02413-3	X		Estudio prospectivo	Critical appraisal tools JBI	Leve
13	Scopus	The Effect of GnRH Treatment on Body Mass Index in Central Precocious Puberty: A Systematic Review and Meta-Analysis	Ling et al	2024	China	DOI: 10.1159/000535132		X			NO SE RELACIONA CON EL TEMA DE INVESTIGACIÓN

14	scopus	Electrocardiographic Findings in Children Treated with Leuprolide Acetate for Precocious Puberty: Does it Cause Prolonged QT?	Altun et al	2024	Turquía	DOI: 10.4274/jcrpe.galenos.2024.2024-2-8	X		Retrospectivo	Critical appraisal tools JBI	Alto
15	scopus	Transient synovitis associated with leuprolide depot (Lupron)	Erica et al	2024	Estados Unidos	DOI: 10.1530/EDM-24-0031		X		NO SE RELACIONA CON EL TEMA DE INVESTIGACIÓN	
16	Scopus	A disproportionality analysis of adverse events caused by GnRHs from the FAERS and JADER databases	Zou et al	2024	China	DOI: 10.3389/fphar.2024.1392914		X		NO SE RELACIONA CON EL TEMA DE INVESTIGACIÓN	
17	Scopus	Effectiveness of leuprolide acetate administered monthly compared to three-monthly in the treatment of central precocious puberty: evaluation at the end of treatment	Thaneetrakool et al	2024	Tailandia	DOI: 10.3389/fendo.2024.1390674		X		DUPLICADO	
18	Scopus	A pediatric case of two Nicolau syndrome lesions following leuprolide injection in the upper extremity	Menteşoğlu et al	2024	India	DOI: 10.4103/ijp.ijp_743_23		X		NO SE RELACIONA CON EL TEMA DE INVESTIGACIÓN	

19	Scopus	Comparison of the effect of gonadotropin-releasing hormone agonist dosage in girls with central precocious puberty	Jang et al	2023	corea	DOI: 10.6065/apem.2244210.105	X		Retrospectivo	Critical appraisal tools JBI	Alto
20	Scopus	Evaluation of Electrocardiographic Changes in Girls Receiving Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs for Precocious Puberty	Er et al	2023	Turquía	DOI: 10.4274/jpr.galenos.2023.48753	X		Prospectivo	Critical appraisal tools JBI	Alto
21	Scopus	Leuprolide and triptorelin treatment in children with idiopathic central precocious puberty: an efficacy/tolerability comparison study	<u>Valenzise et al</u>	2023	Italia	DOI: 10.3389/fped.2023.1170025		X	NO ACORDE A LA METODOLOGIA	Ensayo clínico	
22	Scopus	Efficacy and Safety of Leuprolide Acetate 6-Month Depot for the Treatment of Central Precocious Puberty: A Phase 3 Study	Klein et al	2023	Estados Unidos	DOI: 10.1210/jendso/bvad071	X		Ensayo clínico	ROB2	Leve
23	Scopus	Extended Use of Histrelin Implant in Pediatric Patients	Pine et al	2023	Estados Unidos	DOI:10.1089/trgh.2021.0130	X		Retrospectivo	Critical appraisal tools JBI	Alto
24	Scopus	Using change in predicted adult height during GnRH agonist treatment for individualized treatment decisions in girls with central precocious puberty	Trujillo et al	2023	Estados Unidos	DOI: 10.1515/jpem-2022-0476		X	NO SE RELACIONA CON EL TEMA DE INVESTIGACIÓN		

25	Scopus	Vasculitis-like Palpable Purpuric Rash Induced by Decapeptyl in a Pediatric Patient Diagnosed Central Precocious Puberty	Galip et al	2023	República de Chipre	DOI: 10.4274/jcrpe.galen os.2021.2021.0205		X	NO SE RELACIONA CON EL TEMA DE INVESTIGACIÓN		
26	Scopus	No pubertal growth spurt, rapid bone maturation, and menarche post GnRHα treatment in girls with precocious puberty	Briscoe et al	2022	Estados Unidos	DOI: 10.1515/jpem- 2022-0389	X		Ensayo clínico	Critical appraisal tools JBI	Alto
27	Scopus	Microsurgical Management of Complex Hypothalamic Hamartomas in the Era of Minimally Invasive Therapy: A Case Series and Narrative Review	Lehner et al	2022	Estados Unidos	DOI: 10.1016/j.wneu.202 2.01.031		X	NO SE RELACIONA CON EL TEMA DE INVESTIGACIÓN		
28	Scopus	Gonadotropin Suppression for 7 Years after a Single Histrelin Implant for Precocious Puberty	Villalta et al	2022	Estados Unidos	DOI: 10.1210/jendso/bvab 189		X	NO SE RELACIONA CON EL TEMA DE INVESTIGACIÓN		
29	Scopus	Central Precocious Puberty in an Infant with Sotos Syndrome and Response to Treatment	Kontbay et al	2022	Turquía	DOI: 10.4274/jcrpe.galen os.2021.2020.0273		X	NO SE RELACIONA CON EL TEMA DE INVESTIGACIÓN		

30	Scopus	Treatment with gonadotropin-releasing hormone analogs (GnRHa) in childhood and adolescence	Boulgourdjian et al	2022	Argentina	DOI: 10.5546/AAP.2022.S9		X			NO SE RELACIONA CON EL TEMA DE INVESTIGACIÓN
31	Scopus	Growth in Transgender/Gender-Diverse Youth in the First Year of Treatment With Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists	Schulmeister et al	2022	Estados Unidos	DOI: 10.1016/j.jadohealth.2021.06.022		X			NO SE RELACIONA CON EL TEMA DE INVESTIGACIÓN
32	Scopus	An open label, multicenter clinical trial that investigated the efficacy and safety of leuprorelin treatment of central precocious puberty in Chinese children	Luo et al	2021	China	DOI:10.1097/MD.000000000028158		X			NO SE RELACIONA CON EL TEMA DE INVESTIGACIÓN
33	Scopus	Evaluation of hypersensitivity reactions with leuprolide acetate and triptorelin acetate in children	Metbulut et al	2021	Turquía	DOI:10.4103/ijem.ijem_333_21	X		Retrospectivo	Critical appraisal tools JBI	Alto
34	Scopus	The Use of Morning Urinary Gonadotropins and Sex Hormones in the Management of Early Puberty in Chinese Girls	Zhan et al	2021	China	DOI:10.1210/clinem/dgab448		X			NO SE RELACIONA CON EL TEMA DE INVESTIGACIÓN
35	Scopus	Clinical findings influencing time to menarche post gonadotropin-releasing hormone agonist therapy in central precocious puberty	Wu et al	2021	Estados Unidos	DOI:10.6065/apem.2040220.110		X			NO SE RELACIONA CON EL TEMA DE INVESTIGACIÓN

36	Scopus	The effect of triptorelin and leuprolide on the level of sex hormones in girls with central precocious puberty and its clinical efficacy analysis	Wang et al	2021	China	DOI:10.21037/tp-21-352		X	NO SE RELACIONA CON EL TEMA DE INVESTIGACIÓN			
37	Scopus	Clinical characteristics and treatment patterns with histrelin acetate subcutaneous implants vs. leuprolide injections in children with precocious puberty: a real-world study using a US claims database	Silverman et al	2021	Estados Unidos	DOI: 10.1515/jpem-2020-0721		X		Retrospectivo	Critical appraisal tools JBI	Moderado
38	Scopus	Importance of individualizing treatment decisions in girls with central precocious puberty when initiating treatment after age 7 years or continuing beyond a chronological age of 10 years or a bone age of 12 years	Vargas et al	2021	Estados Unidos	DOI: 10.1515/jpem-2021-0114		X		Retrospectivo	Critical appraisal tools JBI	Leve
39	Scopus	Long-term efficacy and safety of gonadotropin-releasing hormone analog treatment in children with idiopathic central precocious puberty: A systematic review and meta-analysis	Luo et al	2021	China	DOI: 10.1111/cen.14410		X	NO SE RELACIONA CON EL TEMA DE INVESTIGACIÓN	Revisión sistemática		

40	Scopus	Myopic progression in girls with gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment for central precocious puberty	Chung et al	2021	Korea	DOI: 10.3390/children8030171	X		Retrospectivo de cohorte	Critical appraisal tools JBI	Alto
41	Scopus	Effectiveness of Puberty Suppression with Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists in Transgender Youth	Mejia-otero et al	2021	Estados Unidos	Doi: 10.1089/trgh.2020.0007		X		NO SE RELACIONA CON EL TEMA DE INVESTIGACIÓN	
42	Scopus	Elevated pre-injection basal luteinizing hormone concentrations are common in girls treated for central precocious puberty	Schubert et al	2021	Dinamarca	DOI: 10.4274/jcrpe.galenos.2020.2020.0210	X		Retrospectivo de cohorte	Critical appraisal tools JBI	Alto
43	Scopus	Phase 3 trial of a small-volume subcutaneous 6-month duration leuprolide acetate treatment for central precocious puberty	Klein et al	2020	Estados Unidos	DOI: 10.1210/clinem/dga479	X		Ensayo clínico de fase 3	ROB2	Leve
44	Scopus	Treatment patterns, health resource utilization and costs among central precocious puberty patients treated with leuprolide or histrelin: an examination of the commercial and Medicaid populations	Klein et al	2020	Estados Unidos	DOI: 10.1080/13696998.2019.1697700	X		Retrospectivo de cohortes	Critical appraisal tools JBI	Moderado
45	Scopus	A survey of care pathway and health-related quality of life impact for children with central precocious puberty	Klein et al	2020	Estados Unidos	DOI: 10.1080/03007995.2019.1699517		X		NO SE RELACIONA CON EL TEMA DE INVESTIGACIÓN	

46	Scopus	Diagnostic value of urinary luteinizing hormone levels in the monitoring of precocious puberty treatment	Yuce et al	2020	Turquía	DOI: 10.20945/2359-3997000000212	X		Retrospectivo observacional	Critical appraisal tools JBI	Leve
47	Scopus	Histrelin implantation and growth outcomes in children with congenital adrenal hyperplasia: An institutional experience	Swendiman et al	2020	Estados Unidos	DOI: 10.1210/jendso/bvz004	X		Retrospectivo de cohorte	Critical appraisal tools JBI	Alto
48	Scopus	Comparison of two different gnrh analogs' impact on final height in girls with early puberty: Triptorelin acetate vs. leuprolide acetate	Aka et al	2020	Turquía	DOI: 10.4183/aeb.2020.402		X		NO SE RELACIONA CON EL TEMA DE INVESTIGACIÓN	
49	Scopus	Hamartoma of hypothalamus presented as precocious puberty and epilepsy in a 10-year-old girl	Qasim at al	2020	Iraq	DOI: 10.1016/j.ijscr.2020.10.065		X		NO SE RELACIONA CON EL TEMA DE INVESTIGACIÓN	
50	Scopus	Treatment with depot leuprolide acetate in girls with idiopathic precocious puberty: What parameter should be used in deciding on the initial dose?	Vurallı et al	2020	Turquía	DOI: 10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.0060	X		Retrospectivo observacional	Critical appraisal tools JBI	Alto
51	Scopus	Effect of gonadotropin-releasing hormone analog on ovarian reserve in children with central precocious puberty	Tao et al	2020	China	DOI: 10.21037/apm.2020.01.04	X		Retrospectivo observacional	Critical appraisal tools JBI	Alto

Anexo 2. Tabla de Excel con las características de los artículos incluidos.

N	TÍTULO	OBJETIVO DE LA INVESTIGACIÓN	METODOLOGÍA	RESULTADOS PRINCIPALES	CONCLUSIONES
1	Effectiveness of leuprolide acetate administered monthly compared to three-monthly in the treatment of central precocious puberty: evaluation at the end of treatment.	En este estudio, examinamos los resultados de niñas tailandesas con CPP que recibieron tratamiento con acetato de leuprolida en dosis de 3,75 mg mensuales y lo comparamos con una dosis de 11,25 mg cada 3 meses para evaluar su eficacia en la supresión del eje HPG.	Participantes: niñas con pubertad precoz central. Agrupación: cohorte retrospectiva sin grupos comparativos. Instrumentos: Se recopilaron datos sobre la edad cronológica y la edad de inicio del desarrollo mamario (en años), así como peso, talla e IMC expresados en puntuaciones z (SDS) según las curvas de crecimiento de la OMS. También se registró la estatura media parental (MPH) en centímetros, la estadificación de Tanner para el desarrollo mamario, el estado de menarquia, la edad ósea determinada mediante la técnica de Greulich y Pyle, y la talla adulta predicha (PAH), calculada utilizando el método de Bayley-Pinneau.	Un total de 143 niñas participaron en el estudio: 72 recibieron acetato de leuprolida 3.75 mg mensualmente y 71 recibieron 11.25 mg cada tres meses. Las características clínicas y hormonales basales fueron similares entre ambos grupos, sin diferencias significativas. En las resonancias magnéticas se detectaron lesiones hipofisarias en 15 pacientes (8 en el grupo mensual y 7 en el trimestral). El tratamiento se mantuvo hasta que la edad ósea alcanzó aproximadamente los 12 años, con una duración media de dos años.	Ambos esquemas de tratamiento con acetato de leuprolida (mensual y trimestral) demostraron ser efectivos para mejorar la talla adulta predicha en niñas con pubertad precoz central, con una respuesta favorable en la mayoría de los parámetros evaluados. Sin embargo, el grupo tratado mensualmente presentó una mayor supresión de la LH menos eficaz y un avance óseo más pronunciado, aunque también mostró un incremento más significativo en la PAH. Estos hallazgos sugieren que, si bien ambos regímenes son válidos, la elección del esquema debe individualizarse considerando la respuesta hormonal y el perfil de crecimiento de cada paciente.
2	The role of body composition and appetite-regulating hormones in idiopathic central precocious puberty and their changes during GnRH analog therapy	comparar los niveles circulantes de grelina, leptina, PYY y NPY entre niñas con pubertad precoz central idiopática (ICPP) y niñas prepúberes, y también evaluar las alteraciones en los niveles de estas hormonas durante	Participantes: 73 niñas Agrupación: Se establecieron 3 grupos, niñas con PIC, TIP y controles prepúberes. Grupo 1: Niñas con pubertad precoz central idiopática (24), Los pacientes recibieron acetato de leuprolida en dos modalidades: 3,75 mg mensuales o 11,25 mg	En un estudio con 73 niñas (24 con pubertad precoz central idiopática -NPCI-, 28 con telarquia prematura y 21 controles), no se encontraron diferencias en edad, IMC ni en parámetros hormonales o de ingesta entre los grupos. En el grupo NPCI, 20 pacientes completaron el	Aunque las hormonas reguladoras del apetito no parecen contribuir directamente a la patogénesis de la pubertad precoz, se ha demostrado que el bloqueo de la pubertad conduce a niveles alterados de estas hormonas junto con cambios en la composición corporal.

	el tratamiento con acetato de leuprolida.	trimestrales, alternando entre ambas según un esquema secuencial. Se realizaron evaluaciones clínicas, análisis de composición corporal, medición de hormonas del apetito y registros alimentarios a los 6 y 12 meses. Además, se midieron los niveles de LH a los 30 y 60 minutos tras la inyección. La supresión puberal se definió como un nivel de LH estimulada menor a 4 UI/L. Grupo 2: niñas con TIP (28) Grupo 3: niñas control (21) Instrumento: Evaluación clínica, análisis de la composición corporal, muestras de sangre para medir hormonas reguladoras del apetito y LH estimulada (a los 30 y 60 minutos post-inyección), y registro de ingesta alimentaria de 24 horas.	tratamiento con acetato de leuprolida (mensual o trimestral), mostrando regresión puberal efectiva. Durante el tratamiento, aumentó la leptina y la grasa corporal, mientras que disminuyeron PYY y NPY; la grelina y el IMC/SDS no cambiaron significativamente. No hubo diferencias en los efectos según la formulación del tratamiento. Además, se observaron correlaciones positivas entre leptina y grasa corporal, y entre grelina y NPY, que se mantuvieron durante el tratamiento.	
--	--	---	--	--

3 Electrocardiographic Findings in Children Treated with Leuprolide Acetate for Precocious Puberty: Does it Cause Prolonged QT?	Investigar el efecto del tratamiento con acetato de leuprolida en los hallazgos electrocardiográficos (ECG) en niños con PPC.	Setenta y cuatro pacientes, de entre 5 y 11 años, con diagnóstico de PPC, pero sin otras enfermedades concomitantes ni consumo de medicamentos, se sometieron a una evaluación electrocardiográfica (ECG). Habían estado recibiendo inyecciones de 3,75 mg de acetato de leuprolida (Lucrin® Depot) cada 28 días durante al menos tres meses.	El estudio analizó a 74 niñas de entre 5 y 11 años que recibieron tratamiento con acetato de leuprolida, con una edad media al inicio de 7,58 ± 0,91 años y una edad media al realizarse el ECG de 8,95 ± 1,17 años. La duración media del tratamiento fue de 17,6 ± 10,5 meses, con una dosis acumulada promedio de 58,4 ± 31,3 mg/m². No se encontraron síntomas ni hallazgos patológicos cardiovasculares en el examen físico. Dos pacientes	El estudio no encontró correlación entre los valores del intervalo QTc y la edad, la duración del tratamiento, la dosis total acumulada ni los datos antropométricos. Estos hallazgos sugieren que los eventos adversos cardiovasculares asociados al tratamiento con GnRHa podrían estar relacionados con la edad y otras afecciones fisiopatológicas subyacentes en adultos, en lugar de ser directamente causados por el fármaco.
---	--	---	--	---

			presentaron cambios inespecíficos del segmento ST-T y 37 tuvieron arritmia sinusal respiratoria, una variación benigna. El QTc medio fue de 390 ± 10 ms, dentro del rango normal (360 a 430 ms), y no superó los valores de referencia para niños turcos sanos. No se hallaron diferencias significativas en el intervalo QTc entre pacientes tratadas por más o menos de 18 meses (393±18 ms vs. 395±21 ms, p=0.716), ni entre quienes recibieron dosis acumuladas mayores o menores a 2 mg/kg (391±18 ms vs. 397±21 ms, p=0.200). Tampoco se encontraron correlaciones significativas entre el QTc y variables como edad, duración del tratamiento, dosis acumulada, peso, altura o IMC. En conclusión, el tratamiento con acetato de leuprolida no se asoció con alteraciones significativas en el intervalo QTc ni con efectos adversos cardiovasculares clínicamente relevantes.		
4	Comparison of the effect of gonadotropin-releasing hormone agonist dosage in girls with central precocious puberty	Comparamos los resultados de crecimiento del agonista de la GnRH a diferentes dosis en niñas con PPC idiopática para determinar la dosis óptima.	Participantes: 86 niñas con pubertad precoz central idiopática Agrupación: se establecieron 2 grupos según el esquema de tratamiento con leuprolida Grupo 1: Dosis fija de 3,75 mg cada 4 semanas en pacientes con peso >20 kg (n = 72) Grupo 2: Dosis ajustada según el peso (60–85 µg/kg cada 4 semanas) (n = 14)	este estudio demuestra que tanto el tratamiento con dosis fija como con dosis ajustada según el peso de agonistas de GnRH son igualmente eficaces para suprimir la pubertad precoz central en niñas. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a características basales ni en los resultados finales como la talla adulta alcanzada (FAH), la talla adulta predicha (PAH) ni la talla	Este estudio retrospectivo demuestra que tanto la administración de agonistas de GnRH en dosis fija como en dosis basada en el peso son igualmente eficaces para el tratamiento de la pubertad precoz central idiopática en niñas. Ambas estrategias lograron una adecuada supresión del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal, así como un incremento significativo en la talla

			Instrumento: evaluación semestral del desarrollo puberal mediante estadificación de Tanner, niveles hormonales (LH, FSH, estradiol), edad ósea (técnica de Greulich y Pyle), talla adulta predicha (método de Bayley-Pinneau), talla parental media, y parámetros auxológicos según curvas de crecimiento coreanas.	media parental (MPH). Además, ambos esquemas de tratamiento lograron mejorar la PAH con respecto al inicio y acercarse o superar la MPH. Esto sugiere que cualquiera de las dos estrategias terapéuticas puede ser válida, ofreciendo flexibilidad al momento de decidir la dosificación según las necesidades clínicas y logísticas.	adulta final con respecto a la talla adulta predicha inicial, sin diferencias entre los grupos.
5	Evaluation of Electrocardiographic Changes in Girls Receiving Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs for Precocious Puberty	evaluar los efectos de GnRHa en los parámetros del electrocardiograma (ECG) en niñas diagnosticadas con pubertad precoz.	Participantes: 44 niñas diagnosticadas con pubertad precoz central (PPC) idiopática. Agrupación: No se especifican grupos asignados de manera aleatoria. Intervención: Tratamiento con agonistas de GnRH (acetato de leuprolida 3,75 mg/28 días). Instrumento: Electrocardiograma (ECG) estándar de 12 derivaciones, realizado antes del tratamiento y a los 6 meses.	La edad promedio de los pacientes fue de $9,13 \pm 1,55$ años. Todos recibieron tratamiento con acetato de leuprolida (3,75 mg IM) conforme al protocolo estándar. Al comparar los parámetros electrocardiográficos antes del tratamiento y a los 6 meses, se evidenció una prolongación significativa del intervalo QT tras la terapia ($p < 0,001$). Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los valores pre y postratamiento de los intervalos PR, QRS, QT corregido (QTc), ni en la dispersión del QT o del QTc ($p > 0,05$).	Este estudio prospectivo sobre los efectos de los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRHa) en los parámetros electrocardiográficos de niñas diagnosticadas con pubertad precoz central (PPC) reveló una prolongación significativa del intervalo QT tras el tratamiento. A pesar de este aumento, se atribuyó a una variabilidad en la frecuencia cardíaca y no a efectos directos sobre la función cardiovascular. No se observaron diferencias significativas en otros parámetros electrocardiográficos, como los intervalos PR, QRS, QTc, o la dispersión del QT.

Participantes: 45 niños con pubertad precoz central (PPC)

Agrupación:

Grupo 1: Niños sin tratamiento previo (n = 27)

Grupo 2: Niños previamente tratados (n = 18)

Intervención: Administración de depósito de acetato de leuprolida (LA 45 mg IM) en las semanas 0 y 24.

instrumento: incluyó como resultado primario la supresión de la hormona luteinizante (LH) estimulada, considerada adecuada si se encontraba por debajo de 4 mUI/ml en la semana 24. Entre los resultados secundarios, se evaluaron varios parámetros clínicos, como la supresión de las hormonas sexuales basales (definida como niveles de estradiol <20 pg/ml en niñas y testosterona <30 ng/dl en niños), la supresión de los signos físicos de la pubertad, la velocidad de crecimiento, la progresión de la edad ósea, la aparición de eventos adversos y los resultados reportados tanto por los pacientes como por sus padres.

Durante el estudio, todos los pacientes (edad promedio de 7,8 años) recibieron las dos dosis de leuprolida según lo programado. A las 24 semanas, el 86,7% logró supresión adecuada de LH. A lo largo de las 48 semanas, se alcanzó una supresión hormonal eficaz: LH $\geq$ 86,7%, estradiol $\geq$ 97,4% y testosterona 100%. Los signos físicos de pubertad se redujeron significativamente (90,2% en niñas y 75% en niños). En cuanto al crecimiento, este se mantuvo estable en pacientes previamente tratados y disminuyó en aquellos sin tratamiento previo. La maduración ósea fue más lenta que la edad cronológica. No se observaron nuevos efectos adversos y ninguno de los eventos registrados motivó la suspensión del tratamiento.

El depósito intramuscular de acetato de leuprolida (45 mg cada 6 meses) demostró ser eficaz para suprimir la pubertad precoz central durante 48 semanas, con una alta tasa de supresión hormonal y clínica, y un perfil de seguridad favorable comparable al de otras formulaciones de agonistas de GnRH.

6 Efficacy and Safety of Leuprolide Acetate 6-Month Depot for the Treatment of Central Precocious Puberty: A Phase 3 Study

Evaluamos la eficacia y seguridad del depósito de acetato de leuprolida (LA) de 45 mg durante 6 meses con administración intramuscular.

7

Extended Use of Histrelin Implant in Pediatric Patients

El objetivo de este estudio es presentar datos retrospectivos sobre los resultados clínicos y bioquímicos del uso prolongado de HI en una cohorte pediátrica de 49 sujetos de dos centros pediátricos.

Participantes: 49 sujetos (con un total de 50 implantes de histrelin) que mantuvieron el implante por ≥ 17 meses, incluyendo 42 adolescentes transgénero/no binarios (TG/NB) y 7 pacientes con pubertad precoz central (PPC).

Agrupación: La cohorte fue dividida según el tipo de tratamiento y condición clínica, con base en la información retrospectiva de historias clínicas electrónicas recolectadas entre enero de 2010 y diciembre de 2020 en dos centros pediátricos de Estados Unidos.

Grupo 1: Jóvenes TG/NB tratados únicamente con el implante de histrelin ($n = 25$).

Grupo 2: Jóvenes TG/NB que recibieron el implante de histrelin en combinación con terapia hormonal de afirmación de género ($n = 15$), además de 7 pacientes con diagnóstico de PPC. Dos participantes de cada uno de los subgrupos TG/NB utilizaron Vantas (acetato de histrelin 50 mcg/día), mientras que los demás recibieron SupprelinLA (acetato de histrelin 65 mcg/día).

Instrumento: Revisión retrospectiva de historias clínicas electrónicas (Slicer/Dicer, i2i). Se evaluó la eficacia clínica mediante el seguimiento del desarrollo puberal (ausencia de progresión en la estadificación de Tanner) y mediciones hormonales

La mayoría de los implantes (42 de 50) lograron mantener una supresión puberal adecuada tanto clínica como bioquímicamente durante el periodo del estudio. El tiempo promedio de uso por implante fue de $37,5 \pm 13,6$ meses. En ocho pacientes se detectó una pérdida de la supresión alrededor de los 30,4 meses tras la colocación: cinco mostraron solo alteraciones bioquímicas, dos presentaron signos clínicos, y uno ambos tipos de escape. De los 23 implantes retirados tras un promedio de 32,9 meses, solo tres presentaron complicaciones, como rotura o dificultad al momento de la extracción.

El uso prolongado del implante de histrelin demostró ser eficaz y seguro para mantener la supresión puberal en la mayoría de los pacientes, con una duración promedio cercana a los tres años. Aunque se observó escape de la supresión en una minoría de casos, estos fueron en su mayoría leves y detectados de manera bioquímica. Además, la incidencia de efectos adversos relacionados con la extracción del implante fue baja, lo que respalda su viabilidad como una opción terapéutica de largo plazo en pacientes con disforia de género o pubertad precoz central.

		aleatorias no estimuladas: LH (por inmunoensayo), estradiol ultrasensible (cromatografía líquida/espectrometría de masas) y testosterona (cromatografía líquida con espectrometría de masas en tándem). La supresión puberal adecuada fue definida como estradiol < 20 pg/mL, testosterona < 30 ng/dL y/o ausencia de progresión puberal al examen físico.		
8 No pubertal growth spurt, rapid bone maturation, and menarche post GnRHa treatment in girls with precocious puberty	Estudiamos la tasa de maduración y crecimiento óseo tras la interrupción del tratamiento con GnRHa. Planteamos la hipótesis de que la hipertrofia ovárica (HV) no se acelerará tras la interrupción del tratamiento, y que la tasa de maduración ósea sí lo hará. Estos resultados son útiles para los padres que anticipan el desarrollo puberal, el crecimiento y la menstruación después del tratamiento, y proporcionan información importante para el médico al decidir la duración del tratamiento con GnRHa en función del crecimiento y la	Participantes: 21 niñas con diagnóstico de pubertad precoz central idiopática tratadas en la clínica de endocrinología pediátrica del Rady Children’s Hospital, San Diego, CA, entre 2009 y 2012. Agrupación: Se realizó un seguimiento de veinte niñas con DPC en tratamiento con GnRHa desde la interrupción del tratamiento hasta la talla final. Grupo 1: Niñas con pubertad precoz central tratadas con agonistas de GnRH (Lupron Depot Ped), seguidas hasta alcanzar la talla final. Grupo 2: No se incluyó grupo control o comparativo. Instrumento: Se realizaron evaluaciones clínicas cada seis meses, incluyendo un examen físico general y la estadificación puberal. La edad ósea fue determinada mediante radiografías de la mano izquierda, interpretadas utilizando el método de Greulich y Pyle.	Tras la suspensión del tratamiento, la relación entre la edad ósea y la cronológica (AB/EC) aumentó de 0,7 ± 0,3 al finalizar la terapia a 1,2 ± 0,8 posteriormente, reflejando un patrón similar al observado antes del inicio del tratamiento. La edad ósea al momento de suspender la terapia se situó entre los 11 y 14 años, y en promedio, esta interrupción se dio cuando la edad cronológica estaba a menos de 9 meses de la edad ósea. Todas las pacientes presentaron crecimiento desde el fin del tratamiento hasta la menarquia, con un incremento medio de 4,7 ± 3,7 cm y una velocidad de crecimiento (VH) de 3,2 ± 2,0 cm/año. Posterior a la menarquia, aumentaron otros 4,6 ± 2,1 cm con una VH de 2,4 ± 1,9 cm/año. No se detectó una aceleración del crecimiento tras finalizar el	La interrupción del tratamiento permite la reactivación del desarrollo puberal sin comprometer el crecimiento, con una menarquia que ocurre en un rango de edad adecuado y sin aceleración excesiva de la velocidad de crecimiento.

		menarquia previstos después del tratamiento.	Para estimar la talla adulta prevista (PAH), se aplicaron las tablas de Bailey–Pineau. Además, se solicitó a las participantes el registro detallado de sus ciclos menstruales, incluyendo duración, severidad y periodicidad. La velocidad de crecimiento y la maduración ósea fueron calculadas anualmente. Finalmente, los datos fueron analizados mediante regresión lineal para establecer correlaciones y tendencias.	tratamiento. Además, cuanto menor era la edad ósea al iniciar o concluir el tratamiento, más largo fue el intervalo hasta la aparición de la menarquia. Ninguna de las niñas experimentó la menarquia antes de los 12,5 años de edad.	
9	Evaluation of hypersensitivity reactions with leuprolide acetate and triptorelin acetate in children	El objetivo de este estudio es reportar nuestra experiencia clínica con reacciones de hipersensibilidad observadas en pacientes pediátricos que reciben acetato de leuprolida (LA) y acetato de triptorelina (TA) para la PPC en el único centro médico pediátrico de tercer nivel y evaluar la tasa de incidencia de reacciones de hipersensibilidad.	Participantes: Un total de 1010 niños con diagnóstico de pubertad precoz central (PPC) tratados con análogos de GnRH entre enero de 2013 y diciembre de 2020 en el servicio de Endocrinología Pediátrica. Agrupación: Los participantes fueron agrupados según el tipo de análogo de GnRH recibido. Grupo 1: Pacientes tratados con leuprorelina de acción prolongada (LA) (Lucrin Depot-Ped® 3,75–7,5 mg mensual o 11,25–30 mg trimestral, vía intramuscular). Grupo 2: Pacientes tratados con triptorelina de acción prolongada (TA) (Decapeptyl® 3,75–7,5 mg mensual, vía intramuscular). Instrumento: Se utilizó una ficha de recolección de datos basada en la revisión retrospectiva de historias clínicas, registrando información demográfica, antecedentes, tipo de medicamento, dosis, duración	La prevalencia de reacciones adversas asociadas al tratamiento fue baja, calculándose en 0,006 % para los pacientes que recibieron triptorelina (TA) y 0,007 % para los que recibieron leuprolida (LA). La mediana de edad de los pacientes que presentaron estas reacciones fue de 8 años y 6 meses (RIC: 95,7–108). Las manifestaciones observadas incluyeron urticaria, vómitos, temblores en ambas manos, abscesos estériles y rigidez musculoesquelética. Ninguno de los pacientes tenía antecedentes conocidos de alergias a medicamentos, y solo uno presentaba comorbilidades significativas (trastorno bipolar, trastorno del espectro autista e hipotiroidismo). En cuatro casos fue necesario suspender el tratamiento debido a reacciones adversas; sin embargo, en tres de estos fue posible continuar con la terapia, ya sea	el tratamiento con análogos de GnRH en pacientes con pubertad precoz central demuestra una alta tolerancia y seguridad, con una prevalencia muy baja de reacciones adversas. Aunque algunos efectos secundarios como urticaria, vómitos o rigidez musculoesquelética pueden presentarse, la mayoría son leves y manejables, permitiendo continuar con el tratamiento mediante ajustes o cambios en la formulación. Estos hallazgos respaldan el uso de GnRHa como una opción terapéutica eficaz y segura para el manejo de la PPC.

		del tratamiento, eventos adversos (particularmente reacciones de hipersensibilidad), evolución clínica y presencia de enfermedades crónicas.	cambiando a otro análogo de GnRH o ajustando la dosis del mismo medicamento.	
10	Clinical characteristics and treatment patterns with histrelin acetate subcutaneous implants vs. leuprolide injections in children with precocious puberty: a real-world study using a US claims database	Los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GH) son el tratamiento de elección para la pubertad precoz central (PPC). Este estudio caracteriza a los pacientes tratados con implante de histrelin o inyección de leuprolida.	Se empleó una base de datos de reclamaciones médicas de Estados Unidos para seleccionar pacientes de 20 años o menos que tuvieran al menos una reclamación relacionada con histrelin o leuprolida (definido como tratamiento índice) entre abril de 2010 y noviembre de 2017, y que contaran con inscripción continua de al menos 3 meses previos y 12 meses posteriores a la fecha de dicho tratamiento.	Se identificaron 4217 pacientes en total (1001 tratados con histrelin y 3216 con leuprolida). El porcentaje de pacientes con diagnóstico de pubertad precoz central fue más alto en el grupo de histrelin (96,5 %) en comparación con el de leuprolida (68,8 %; $p < 0,0001$). Entre los pacientes con PPC (histrelin: 966; leuprolida: 2214), la edad promedio al iniciar el tratamiento fue similar entre ambos grupos: $9,0 \pm 2,0$ años para histrelin y $9,1 \pm 2,3$ años para leuprolida, con más de la mitad de los pacientes en el rango de 6 a 9 años. La duración promedio del tratamiento fue considerablemente mayor en quienes recibieron histrelin ($26,7 \pm 14,8$ meses) frente a los tratados con leuprolida ($14,1 \pm 12,1$ meses; $p < 0,0001$), especialmente en los pacientes más jóvenes. Además, un mayor porcentaje de pacientes cambió de leuprolida a histrelin (12,3 %) que de histrelin a leuprolida (3,6 %; $p < 0,0001$). En cuanto al costo, la mediana anual del tratamiento fue ligeramente más baja en el grupo de histrelin (23.071 dólares En este análisis retrospectivo de una base de datos de reclamaciones en Estados Unidos, los pacientes con pubertad precoz central tratados con histrelin mostraron, en general, una mayor duración del tratamiento, una menor tasa de abandono y menores costos anuales en comparación con aquellos tratados con leuprolida. En conjunto, estos resultados respaldan el uso de la histrelin como una opción efectiva para el manejo continuo de pacientes con PPC.

				[rango intercuartil: 16.833–31.050 dólares]) en comparación con el de leuprolida (27.021 dólares [rango intercuartil: 18.314–34.995 dólares]; $p < 0,0001$).	
11	Importance of individualizing treatment decisions in girls with central precocious puberty when initiating treatment after age 7 years or continuing beyond a chronological age of 10 years or a bone age of 12 years	El tratamiento con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GH) es importante para el crecimiento óptimo de las niñas con pubertad precoz central (PPC). Se carece de datos sobre el beneficio en la talla cuando el tratamiento se inicia después de los 7 años de edad cronológica (EC) y si se continúa después de los 10 años de EC o de los 12 años de edad ósea (EB).	Se llevó a cabo un análisis retrospectivo utilizando datos de registros médicos de niñas diagnosticadas con pubertad precoz central (PPC). El estudio evaluó decisiones clínicas relacionadas con el inicio del tratamiento después de los 7 años de edad cronológica o la continuación del mismo más allá de los 10 años de edad cronológica o una edad ósea de 12 años. Se analizaron factores como la progresión de la pubertad, la respuesta al tratamiento y consideraciones individuales para determinar la necesidad de personalizar las decisiones terapéuticas.	La mayoría de las niñas tratadas con leuprolide mostraron una mejora continua en la altura adulta predicha (PAH) durante el tratamiento, independientemente de su edad cronológica o edad ósea al inicio o durante la terapia. Incluso aquellas que comenzaron el tratamiento después de los 7 años o continuaron más allá de los 10 años de edad o de una edad ósea de 12 años, siguieron mostrando aumentos en la PAH. Aproximadamente el 91% de las niñas que iniciaron tratamiento después de los 7 años lograron mejoras en su PAH. Además, continuar el tratamiento más allá de los 12 años de edad ósea resultó en un mayor incremento de la PAH en comparación con aquellas que suspendieron antes. Finalmente, la mayoría de las niñas alcanzaron una altura final similar a la altura adulta predicha obtenida durante el tratamiento.	El estudio concluye que tanto iniciar el tratamiento después de los 7 años como prolongarlo más allá de los 10 años de edad cronológica o de los 12 años de edad ósea puede ser beneficioso para mejorar la altura final en niñas con pubertad precoz central. No debe establecerse un límite estricto de edad para iniciar o detener el tratamiento; en cambio, las decisiones deben individualizarse, considerando la evolución de cada paciente para optimizar los resultados en crecimiento.
12	Myopic progression in girls with gonadotrophin-releasing	Investigar si el tratamiento con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRHa) en niñas	El estudio fue retrospectivo y comparativo, realizado en Corea del Sur. Se incluyeron niñas con pubertad precoz central divididas en dos grupos: tratadas con agonistas de GnRH y no tratadas. A todas se les	Los resultados mostraron que la progresión de la miopía fue mayor en el grupo tratado (-0.77 ± 0.50 D/año) frente al no tratado (-0.38 ± 0.46 D/año, $p = 0.013$) y que la longitud axial también aumentó más	En conclusión, el uso de GnRHa en niñas con pubertad precoz central podría acelerar el

	hormone agonist treatment for central precocious puberty	con pubertad precoz central influye en la progresión de la miopía.	midió la refracción ocular y la longitud axial del ojo en dos visitas separadas por al menos un año. Se usaron análisis estadísticos como regresión lineal y prueba t de Student, considerando significativos los resultados con $p < 0,05$.	en las tratadas (0.34 ± 0.18 mm/año vs. 0.20 ± 0.16 mm/año, $p = 0.025$). El tratamiento con GnRHa se identificó como un factor asociado de forma independiente a una progresión más rápida de la miopía ($p = 0.014$).	avance de la miopía, por lo que se recomienda monitoreo oftalmológico durante el tratamiento.
13	Elevated pre-injection basal luteinizing hormone concentrations are common in girls treated for central precocious puberty	evaluar las concentraciones basales de LH previas a la inyección durante el tratamiento con GnRHa (leuprorelina 3,75 mg) cada cuatro semanas en niñas con PPC.	Se incluyó niñas con pubertad precoz central (n: 74) tratadas con acetato de leuprorelina en el Hospital Universitario de Aalborg, Dinamarca, entre enero de 2014 y septiembre de 2019. Se seleccionaron según la respuesta puberal (LH estimulada >5 UI/L) tras la prueba de estimulación con GnRH. Los datos clínicos y hormonales (edad, altura, peso, LH, FSH, estradiol, etc.) fueron recolectados sistemáticamente. Se utilizó un análisis estadístico adecuado para evaluar la respuesta al tratamiento y la supresión de la pubertad.	Se evaluaron 587 muestras de LH basal previas a la inyección de GnRHa en 74 niñas. El 53,5% de las muestras mostraron niveles puberales de LH ($\geq 0,3$ UI/L), y el 87,8% de las niñas presentaron al menos una concentración basal puberal. Se repitieron las pruebas en 23 niñas debido a sospechas de progresión clínica, pero ninguna mostró LH estimulada $>3,1$ UI/L. La especificidad de la predicción de la supresión del tratamiento fue del 12%. Además, a pesar de reducir el intervalo de inyección, el 85,7% de las niñas mantuvo concentraciones basales puberales. Hubo una reducción significativa en la desviación estándar de la altura y avance de la edad ósea ($p < 0,001$).	Durante el tratamiento con leuprorelina 3,75 mg en niñas con pubertad precoz central (PPC), las concentraciones de LH basal permanecen en niveles puberales. Se sugiere que la monitorización clínica de la progresión puberal es más adecuada que la medición rutinaria de LH basal. Además, se recomienda que la repetición de la prueba de estimulación con GnRH se considere el estándar de oro para evaluar la supresión del tratamiento.

14	Phase 3 trial of a small-volume subcutaneous 6-month duration leuprolide acetate treatment for central precocious puberty	Determinar la eficacia, la farmacocinética y la seguridad del acetato de leuprolida subcutáneo de 45 mg durante 6 meses para el tratamiento de la PPC.	El estudio evaluó la eficacia, farmacocinética y seguridad de un tratamiento con 45 mg de leuprolide acetato administrado por vía subcutánea cada 6 meses en niños con pubertad precoz central (CPP). Los niños recibieron dos dosis del medicamento, con un seguimiento de 48 semanas. Se realizaron pruebas hormonales, medidas de crecimiento, edad ósea, y estadificación puberal. No hubo grupo control y los análisis fueron principalmente descriptivos.	A las 24 semanas, el 87% (54/62) de los niños lograron supresión de LH (<4 IU/L), y a las 48 semanas, el 88% de las niñas (49/56) y 1 de 2 niños mantenían esa supresión. Los niveles promedio de LH post-estimulación bajaron de 23.5 ± 3.1 IU/L al inicio a 3.0 ± 0.8 IU/L en la semana 24 y a 2.3 ± 0.2 IU/L en la semana 48. En cuanto a las hormonas sexuales, el 97% (58/60) de las niñas lograron niveles de estradiol <20 pg/mL a las 24 semanas y el 100% (2/2) de los niños lograron testosterona <28.4 ng/dL. Para la semana 48, el 98% de las niñas (55/56) mantenían E2 <20 pg/mL. La velocidad de crecimiento disminuyó de 8.9 ± 1.7 cm/año a las 4 semanas a 5.4 ± 0.5 cm/año en la semana 24, y a 6.0 ± 0.5 cm/año en la semana 48. La diferencia entre edad ósea y edad cronológica (BA-CA) bajó de 3.0 ± 0.1 años en el tamizaje a 2.8 ± 0.1 años en la semana 24 ($p=0.001$) y a 2.7 ± 0.1 años en la semana 48 ($p<0.001$). El 97% de las niñas (55/57) mostraron regresión o estabilización del estadio mamario y ambos niños pasaron de estadio 3 a estadio 2 en genitales externos. El índice de masa corporal (IMC) aumentó ligeramente de 18.2 ± 0.4 kg/m ² al inicio a 18.8 ± 0.4 kg/m ² en la semana 24 ($p<0.01$), pero no mostró incremento significativo entre semana 24 y 48 ($p=0.16$). En	El tratamiento con leuprolide acetato subcutáneo de 6 meses resultó ser eficaz y seguro para suprimir las hormonas puberales y frenar la progresión de la pubertad en niños con CPP. Además, la pequeña cantidad de volumen inyectado y la vía subcutánea representan ventajas prácticas frente a otras terapias disponibles.
----	---	--	---	---	---

			cuanto a seguridad, el 83% de los participantes reportaron algún evento adverso, siendo los más frecuentes dolor en el sitio de inyección (31%), nasofaringitis (22%), fiebre (17%), cefalea (16%) y tos (13%), todos leves; no se reportaron abscesos estériles ni eventos graves relacionados al tratamiento.		
15	Treatment patterns, health resource utilization and costs among central precocious puberty patients treated with leuprolide or histrelin: an examination of the commercial and Medicaid populations	Comparar la duración del tratamiento, la utilización de recursos sanitarios (URS) y los costes sanitarios directos entre pacientes con pubertad precoz central (PPC) tratados con leuprolida o histrelin y entre pacientes con seguro médico o Medicaid. Esta información es importante ya que afecta a la elección del tratamiento y los resultados.	Este estudio de cohorte retrospectivo identificó a pacientes con pubertad precoz central (PPC) de ≤ 12 años de edad, asegurados por Medicaid o seguros comerciales en Estados Unidos, que fueron diagnosticados entre el 1 de enero de 2010 y el 30 de septiembre de 2014 y que tenían al menos una prescripción de leuprolida o histrelin (siendo la fecha de la primera prescripción la fecha índice). Se midieron los patrones de tratamiento durante toda la duración de los datos disponibles. Además, se comparó el uso de recursos sanitarios (URS) por todas las causas, la utilización relacionada con el monitoreo de la enfermedad, y los costos médicos directos entre los grupos de tratamiento durante el año siguiente al inicio. Para controlar las diferencias basales entre pacientes, los costos de atención médica fueron ajustados mediante análisis multivariable.	Se incluyeron 1,177 pacientes con seguro comercial (907 tratados con leuprolide y 270 con histrelin) y 658 pacientes con Medicaid (613 con leuprolide y 45 con histrelin). La edad media al inicio del tratamiento fue de 7.5 a 8.5 años, con 11.1–20.5% de pacientes varones. El tratamiento duró en promedio más de un año. En los asegurados comerciales, los tratados con histrelin utilizaron más servicios en general pero tuvieron menos visitas médicas (90.3% vs 94.4% tuvieron al menos una visita; $p=0.037$), mientras que entre asegurados de Medicaid, el uso de recursos fue similar entre tratamientos. Los pacientes tratados con leuprolide en seguros comerciales tuvieron más visitas endocrinológicas (51.5% vs 41.5%; $p=0.004$) y más análisis de laboratorio (59.1% vs 61.1%; no significativo), pero menos imágenes radiológicas por paciente (2.2 vs 2.8; $p<0.001$).	Los costos de atención médica fueron similares entre los niños tratados con leuprolide y los tratados con histrelin, tanto sin ajustar como ajustados estadísticamente. La duración del tratamiento fue mayor con leuprolide que con histrelin. Se observaron diferencias en el acceso a especialistas y uso de servicios según el tipo de seguro, siendo menor en pacientes con Medicaid, lo cual podría impactar en la calidad del tratamiento y debería ser abordado.

			En cuanto a costos, los costos de salud totales no ajustados en el primer año fueron de \$37,036 para leuprolide y \$42,901 para histrelin en el grupo comercial ($p=0.044$), y \$31,704 para leuprolide y \$33,589 para histrelin en Medicaid ($p=0.566$). Después del ajuste multivariable, no hubo diferencias estadísticamente significativas en los costos totales en ninguna población: \$37,507 $\pm$ \$20,442 vs \$39,961 $\pm$ \$21,780 en comercial ($p=0.148$) y \$30,421 $\pm$ \$26,335 vs \$32,197 $\pm$ \$27,873 en Medicaid ($p=0.642$). Además, los pacientes de Medicaid tuvieron menor frecuencia de visitas a endocrinólogos (53.0% comercial vs 9.3% Medicaid; $p<0.001$).		
16	Diagnostic value of urinary luteinizing hormone levels in the monitoring of precocious puberty treatment	Determinar si la medición del nivel de LH en la primera orina (FV-ULH) puede evaluar adecuadamente la supresión puberal tanto como las pruebas estándar.	Se incluyeron pacientes con pubertad precoz central (CPP) o pubertad temprana de rápida progresión, tratados con 3–4 dosis mensuales de análogos de GnRH (GnRHa) y que mostraban supresión hormonal inadecuada tras estimulación con GnRH (nivel de LH a los 90 minutos > 4 IU/L). Todos los pacientes realizaron una prueba de LHRH al inicio del estudio para clasificarlos en dos grupos según la respuesta de la LH estimulada. Se tomaron muestras de la primera orina de la mañana (FV-ULH) para evaluar su correlación con los niveles de LH sérica, y se siguieron los pacientes durante un año. Se evaluaron	Se evaluaron 68 niñas, de las cuales 56 cumplieron el protocolo completo. El grupo con adecuada supresión hormonal (grupo 1) presentó niveles de FV-ULH significativamente menores (0.35 ± 0.15 mIU/mL) comparados con el grupo de supresión inadecuada (grupo 2, 1.3 ± 0.079 mIU/mL) ($p<0.001$). FV-ULH mostró una fuerte correlación con la LH estimulada ($r=0.91$, $p<0.001$) y una correlación moderada con la LH basal ($r=0.65$, $p<0.001$). Al cabo de un año, los niveles de FV-ULH continuaron siendo significativamente diferentes: 0.31 ± 0.24 mIU/mL en el grupo 1 y 1.4	El estudio concluye que la medición de LH en la primera orina de la mañana es una alternativa fiable y no invasiva para monitorizar la eficacia del tratamiento con GnRHa en pacientes con pubertad precoz central, con alta sensibilidad y especificidad, lo que podría reducir la necesidad de pruebas séricas repetidas y facilitar el seguimiento clínico.

		parámetros clínicos, hormonales y se utilizó análisis estadístico mediante t-test, Mann-Whitney U y análisis ROC.	± 0.4 mIU/mL en el grupo 2 (p<0.001). El análisis ROC mostró que un punto de corte de FV-ULH >1.01 mIU/mL al inicio del estudio ofrecía una sensibilidad del 92.3% y especificidad del 100%.		
17	Histrelin implantation and growth outcomes in children with congenital adrenal hyperplasia: An institutional experience	El objetivo del estudio fue evaluar si la implantación de histrelina en niños con hiperplasia suprarrenal congénita (CAH) por deficiencia de 21-hidroxilasa puede suprimir eficazmente la pubertad precoz o temprana y mejorar los resultados de crecimiento, en particular la predicción de altura adulta y la progresión de la edad ósea.	Se realizó una revisión retrospectiva de todos los pacientes menores de 20 años tratados con implante de histrelina en el Children's Hospital of Philadelphia entre 2008 y 2017. Se identificaron 15 niños con hiperplasia suprarrenal congénita (CAH) debido a deficiencia de 21-hidroxilasa. Se recolectaron datos clínicos como edad, estatura, peso, índice de masa corporal, edad ósea (BA), edad cronológica (CA), predicción de altura adulta (PAH) y resultados hormonales. Se compararon medidas antes y después del tratamiento utilizando t de Student, análisis de varianza y prueba de Kruskal-Wallis. La supresión puberal fue evaluada clínicamente y bioquímicamente.	Se trataron 15 niños con CAH mediante histrelina por una mediana de 3 años (rango 2–5), iniciando la terapia a una edad media de 7.7 ± 1.5 años. La relación entre edad ósea y edad cronológica disminuyó de 1.57 ± 0.4 a 1.25 ± 0.25 (p<0.01), mientras que la predicción de altura adulta aumentó en 7.1 ± 6.6 cm (p<0.01). Un subgrupo de 10 niños alcanzó la talla adulta. En ellos se observaron cambios similares en la relación BA/CA y en PAH (p=0.02). La altura adulta z mejoró respecto a la PAH inicial (–1.42 ± 0.9 vs –1.96 ± 1.1, p<0.01), aunque continuó siendo inferior a la altura media parental (p=0.01). La velocidad de crecimiento anual se redujo progresivamente (6 ± 2.5 cm/año en el primer año a 3.2 ± 1.4 cm/año en el tercero, p=0.004). No se observaron cambios significativos en peso ni en el índice de masa corporal durante el tratamiento.	El implante de histrelina en niños con CAH y pubertad precoz o temprana logró frenar la progresión de la edad ósea y mejorar la predicción de altura adulta, aunque la altura final alcanzada siguió siendo menor que la esperada según la altura media parental. Se requieren estudios prospectivos y controlados para confirmar estos hallazgos.

18	Treatment with depot leuprolide acetate in girls with idiopathic precocious puberty: What parameter should be used in deciding on the initial dose?	evaluar la eficacia de una dosis mensual de 3,75 mg de acetato de leuprolida (AL) para suprimir el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal (HPG) en niñas con PPCI y determinar los factores que podrían influir en la dosis supresora.	Se evaluaron retrospectivamente 220 niñas diagnosticadas con pubertad precoz central idiopática (iCPP) que recibieron tratamiento con 3.75 mg de acetato de leuprolida (LA) cada 28 días en el Hospital Universitario de Hacettepe entre 2012 y 2018. La supresión del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal se valoró mediante prueba de estimulación con GnRH a los 3 meses. En caso de que el pico de LH fuera ≥ 2 IU/L o persistieran signos clínicos de progresión puberal, se aumentaba la dosis a 7.5 mg/28 días. Se utilizaron curvas ROC para identificar factores predictivos y regresiones logísticas para determinar umbrales clínicos relevantes en la necesidad de ajustar la dosis.	El 88.6% de las pacientes alcanzó un pico de LH < 2 IU/L con la dosis inicial de 3.75 mg (0.11 ± 0.03 mg/kg). El 11.4% restante necesitó una dosis incrementada a 7.5 mg para lograr supresión hormonal y clínica. Las niñas que requirieron 7.5 mg presentaron mayor peso corporal (44.9 ± 7.1 kg vs. 32.1 ± 6.1 kg, $p < 0.001$) y mayor índice de masa corporal (BMI 27.5 ± 8.4 vs. 18.7 ± 3.3 , $p < 0.001$) al diagnóstico. La curva ROC determinó que un peso ≥ 36.2 kg o un BMI-SDS ≥ 1.64 predijeron la necesidad de una dosis mayor con sensibilidad y especificidad altas ($p < 0.001$). No se observaron diferencias significativas en la edad de diagnóstico o edad ósea entre los grupos. La progresión puberal avanzada al diagnóstico (Tanner 4 o 5) también se asoció con necesidad de mayor dosis ($p < 0.001$).	Las inyecciones mensuales de 3.75 mg de acetato de leuprolida son efectivas en la mayoría de las niñas con iCPP, pero una dosis inicial más alta puede ser necesaria en pacientes con peso corporal ≥ 36 kg o BMI-SDS ≥ 1.6 . Individualizar la dosis basada en parámetros clínicos podría optimizar la eficacia del tratamiento y evitar costos y riesgos innecesarios asociados a la sobresupresión.
19	Effect of gonadotropin-releasing hormone analog on ovarian reserve in children with central precocious puberty	El objetivo del estudio fue evaluar el efecto del tratamiento con análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRHa) sobre la reserva ovárica en niñas con pubertad precoz central, utilizando como marcadores la hormona antimülleriana (AMH) y otros parámetros clínicos y hormonales,	Se realizó un análisis retrospectivo de los datos clínicos de 383 niñas con pubertad precoz central (CPP) tratadas con análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRHa) durante al menos seis meses en un hospital universitario de China en los últimos 10 años. Se midieron los niveles séricos de LH, FSH, estradiol (E2), hormona antimülleriana (AMH), el cociente FSH/LH y los volúmenes uterino y ovárico antes, durante y después del tratamiento, incluyendo la etapa tras la menarquia o la	El tratamiento con GnRHa redujo significativamente los niveles de LH, FSH y E2, así como los volúmenes uterino y ovárico durante la terapia ($p < 0.05$), con normalización progresiva tras la suspensión del tratamiento. El nivel de AMH disminuyó transitoriamente a los 6 meses de tratamiento (2.70 ± 1.76 vs. 3.56 ± 2.21 , $p = 0.001$), pero se recuperó a niveles similares a los basales después de 12, 18 y 24 meses ($p > 0.05$). Tras la menarquia o la reanudación menstrual, los niveles	Aunque el tratamiento con GnRHa en niñas con CPP provoca una inhibición temporal de la reserva ovárica, esta se recupera tras la finalización del tratamiento. Así, el uso de GnRHa no compromete la reserva ovárica a largo plazo, ofreciendo tranquilidad respecto a la preservación de la función reproductiva en estas pacientes.

tanto durante como después del tratamiento.	reanudación de la menstruación. Se compararon estos parámetros para evaluar cambios en la reserva ovárica.	de FSH y LH fueron significativamente mayores que antes del tratamiento ($p<0.05$), mientras que los volúmenes uterino y ovárico y los niveles de E2 se mantuvieron comparables ($p>0.05$). La proporción de niñas con reserva ovárica normal evaluada por FSH/LH ratio aumentó de 46% antes del tratamiento a 100% después de la reanudación menstrual ($p<0.05$), mientras que la evaluada por AMH se redujo ligeramente de 93% a 87% ($p>0.05$).
--	--	--

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Alan Jhosue Tanguila Morales portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 1500862600 y Mayerly Julieth Torres Espinoza portador de la cédula de ciudadanía No. 0706098613. En calidad de autores y titulares de los derechos patrimoniales del Proyecto de Titulación "Utilidad de leuprolide en comparación con implantes de histrelina en el tratamiento de la pubertad precoz central: Revisión sistemática" de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 20 de septiembre de 2026



F:

Alan Jhosue Tanguila Morales
C.I. 1500862600



F:

Mayerly Julieth Torres Espinoza
C.I. 0706098613