

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y EL TRATAMIENTO DE LA PUBERTAD PRECOZ

Inhibición de la pubertad: Guía de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la pubertad precoz

Margarita Torres-Tamayo¹, Jessie N. Zurita-Cruz², Blanca E. Aguilar-Herrera³, América L. Miranda-Lora⁴, Raúl Calzada-León⁵, Aleida J. Rivera-Hernández², Marco A. Morales-Pérez⁶, Miriam M. Padrón-Martínez⁵, María L. Ruiz-Reyes⁵, Leticia M. García-Morales⁴, Consuelo Barrón-Uribe³, Sletza L. Arguinzoniz-Valenzuela⁵, Mayra C. Torres-Castañeda⁷, Lorena Lizárraga-Paulin⁷, Jorge A. Núñez-Hernández^{8,9}, Judith Cornejo-Barrera¹⁰, María T. Vidal-González¹¹, María R. Martínez-Alvarado¹, Elisa Nishimura-Meguro³, Luz E. Bravo-Ríos³, Eulalia P. Garrido-Magaña², José A. Orozco-Morales⁴, Patricia G. Medina-Bravo⁴, Ninel Coyote-Estrada³ y M. Fernanda Castilla-Peón^{4*}

¹Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México; ²Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Ciudad de México; ³Sociedad Mexicana de Endocrinología Pediátrica, Ciudad de México; ⁴Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México; ⁵Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México; ⁶Hospital General de Zona No. 18, IMSS, Playa del Carmen, Quintana Roo; ⁷Hospital General, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, Ciudad de México; ⁸Hospital General Regional 220, IMSS, Estado de México; ⁹Instituto Materno Infantil del Estado de México, Toluca, Estado de México; ¹⁰Hospital Infantil de Tamaulipas, Ciudad Victoria, Tamaulipas; ¹¹Hospital del Niño y el Adolescente Morelense, Cuernavaca, Morelos, México

Resumen

La Sociedad Mexicana de Endocrinología Pediátrica elaboró una guía de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la pubertad precoz. Este documento presenta recomendaciones relacionadas con las intervenciones para inhibir la pubertad precoz central. La descripción detallada de la metodología para el desarrollo de esta guía y del sistema de graduación, así como la síntesis de la evidencia en la que se basa, pueden consultarse en este mismo suplemento.

Palabras clave: Pubertad precoz. Tratamiento. Análogos de GnRH. Guía de práctica clínica.

Puberty blockade: Clinical guideline for the diagnosis and treatment of precocious puberty

Abstract

The Mexican Society of Pediatric Endocrinology developed a clinical practice guide for the diagnosis and treatment of precocious puberty. This document presents recommendations related to the interventions for the inhibition of central precocious puberty. The detailed description of the methodology for the development of this guide and the grading system, as well as the synthesis of the evidence on which it is based can be consulted in this same supplement.

Key words: Precocious puberty. Treatment. GnRH analogs. Clinical practice guideline.

Correspondencia:

*M. Fernanda Castilla-Peón

E-mail: fernandacastillapeon@gmail.com

1665-1146/© 2020 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 24-03-2020

Fecha de aceptación: 28-03-2020 Disponible en internet: 23-06-2020

DOI: 10.24875/BMHIM.20000085 Bol Med Hosp Infant Mex. 2020;77(Supl 1):19-25

www.bmhim.com

La calidad de la evidencia de las recomendaciones sobre intervenciones se expresa con números arábigos de acuerdo con la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)¹.

Recomendación 3.1. Se recomienda que todos los casos con probable pubertad precoz central sean evaluados periódicamente por el médico pediatra con experiencia en endocrinología para confirmar el diagnóstico, excluir causas secundarias y dar seguimiento específico.

(Buena práctica clínica | Nivel de evidencia: 4 SIGN.)

Consideraciones

La mayoría de los casos referidos por probable pubertad precoz se tratan de variedades tempranas o transitorias del desarrollo puberal y no requieren tratamiento². En caso de sospecha clínica, el diagnóstico oportuno de la pubertad precoz central (PPC) requiere la interpretación conjunta de la evolución clínica más parámetros bioquímicos, así como una evaluación de las posibles consecuencias y la respuesta esperada al tratamiento para cada caso en particular. El tratamiento específico, aunque con efectos adversos leves en general, es costoso, invasivo y requerido generalmente durante varios años, por lo que, incluso a nivel institucional, se consideran medicamentos de prescripción limitada por el especialista.

Por lo anterior, las asociaciones médicas sugieren que, como parte del seguimiento del niño aparentemente sano, cualquier posible desviación del desarrollo puberal normal sea identificada por el médico de primer contacto —incluso con asesoría «informal» por el especialista— y referido al endocrinólogo pediatra para la confirmación diagnóstica y al tratamiento en caso de proceder².

Recomendación 3.2. Se recomienda que los casos con PPC y edad menor de 7 años en niñas y menor de 8 años en niños en el momento de la valoración reciban tratamiento con análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (aGnRH) para supresión puberal.

(Recomendación fuerte | Nivel de evidencia: 3 SIGN.)

Recomendación 3.3. Se sugiere considerar la inhibición de la pubertad en niñas con inicio de los síntomas después de los 7 años de edad y en niños después de los 8 años si presentan un mal pronóstico de talla final o impacto psicosocial importante atribuible a los cambios físicos asociados a la pubertad, y en los que la consejería por sí sola no es suficiente. Esta decisión debe tomar en cuenta el juicio del endocrinólogo pediatra y las consideraciones informadas de los padres o tutores y del menor.

(Buena práctica clínica | Nivel de evidencia: 4 SIGN.)

Evidencia

Efecto de los aGnRH en la talla final

En tres ensayos clínicos que incluyeron niñas con inicio de la pubertad entre los 7 y los 9 años no se evidenció ningún efecto de los aGnRH en la talla final³⁻⁵. Un ensayo clínico con alto riesgo de sesgo que incluyó niñas menores de 7 años mostró una diferencia de 4.1 cm (intervalo de confianza del 95% [IC 95%] 0.8-7.4) a favor de las niñas que recibieron el tratamiento⁶. Un metaanálisis de baja calidad que incluyó los estudios comparativos mencionados y otros estudios descriptivos reportó una puntuación Z de talla de -0.66 ± 0.7 cm en el grupo que no recibió tratamiento y de -0.60 ± 0.15 cm en el grupo que recibió tratamiento. Los estudios incluyeron niñas de entre 7 y 10 años de edad⁷.

- Los aGnRH no parecen tener efecto en la talla final de las niñas que inician la pubertad a una edad mayor de 7 años. (Nivel de evidencia: 1+ SIGN.)
- La evidencia no es suficiente para determinar el efecto del uso de aGnRH sobre la talla final en pacientes con PPC ≤ 7 años de edad.

Efecto de los aGnRH en los desenlaces psicosociales

Algunos estudios muestran que la pubertad precoz se asocia con malestar psicológico en las pacientes y en su familia, de forma inmediata o a largo plazo. Sin embargo, no se identificaron estudios que comparan desenlaces psicosociales en grupos de individuos con pubertad precoz que recibieron y que no recibieron aGnRH.

Los estudios realizados en individuos al inicio de la pubertad son heterogéneos en cuanto a los resultados de la evaluación de aspectos psicosociales.

El motivo, la frecuencia y la intensidad de la preocupación generada por el inicio de la pubertad precoz suelen ser distintos en los pacientes, la madre, el padre y el endocrinólogo. Mientras que el crecimiento mamario puede ser la principal fuente de malestar para las niñas, la menstruación y la percepción de un riesgo aumentado de abuso sexual o de conductas sexuales de riesgo pueden ser el principal motivo de ansiedad para los padres, y el pronóstico de talla final lo es para el endocrinólogo^{8,9}.

Un estudio en niñas al inicio de la pubertad precoz (7.3 ± 0.7 años) no mostró diferencias en cuanto a problemas de conducta en las escalas de depresión, la percepción de la aceptación por sus pares ni la percepción de

competencia cognitiva con respecto a los valores normativos para la población general. No obstante, sí mostró una disminución en la percepción de competencia física y un aumento en la percepción de aceptación materna al cabo de un año de tratamiento¹⁰.

Los estudios de cohorte han asociado la pubertad precoz temprana con morbilidad psiquiátrica —como depresión y ansiedad— y con conductas de riesgo para la salud, aunque no de forma consistente¹¹⁻¹⁴. La conducta de riesgo más consistentemente reportada es el inicio de las relaciones sexuales a una edad temprana¹¹. La relación entre morbilidad psiquiátrica, frecuencia de conductas de riesgo y pubertad precoz o temprana es compleja, y la relación no necesariamente implica un efecto causal de la pubertad precoz en la salud mental, ya que algunos estudios longitudinales han documentado un aumento del estrés psicosocial en los individuos con pubertad precoz —en comparación con aquellos con pubertad habitual— desde la infancia temprana^{15,16}.

Los estudios que evalúan el bienestar psicosocial en la edad adulta no han evidenciado un riesgo aumentado de morbilidad psiquiátrica en aquellos individuos que cursaron con pubertad precoz en comparación con la población general^{12,13,17}. Un estudio de cohorte retrospectivo no encontró diferencias en cuanto al estatus marital ni al número de hijos entre las mujeres con antecedente de PPC con y sin tratamiento¹⁸.

– El tratamiento con aGnRH parece disminuir la ansiedad generada por los cambios corporales en las niñas con PPC, pero al parecer no existen diferencias en los desenlaces psicosociales a largo plazo entre los grupos tratados y no tratados con aGnRH. Los estudios incluyen pocos sujetos con inicio de la PPC muy temprano. (Nivel de evidencia: 2– SIGN.)

Efecto en la salud ósea

Dos estudios observacionales comparativos de individuos en edad adulta o casi adulta que recibieron tratamiento para la pubertad precoz con aGnRH, en comparación con sujetos que rechazaron dicho tratamiento¹⁹ o con sujetos sanos de la población general²⁰, y dos estudios descriptivos^{17,21} han evaluado marcadores de salud ósea, incluyendo la densitometría ósea. Ninguno de los estudios que evaluó la salud ósea encontró diferencias en estos marcadores respecto del grupo comparativo o de los datos normativos de la población general.

- No hay evidencia de que el tratamiento con aGnRH tenga un efecto negativo en la salud ósea a largo plazo. (Nivel de evidencia: 2+ SIGN.)

Salud reproductiva y fertilidad

Si bien estudios observacionales a largo plazo han identificado una mayor frecuencia de hiperandrogenismo y de oligomenorrea en mujeres con antecedente de PPC, este riesgo no parece ser diferente en las mujeres que recibieron tratamiento con aGnRH comparadas con aquellas que no lo recibieron¹⁷. Los estudios observacionales descriptivos reportan una frecuencia de alteraciones menstruales y de síndrome de ovario poliquístico similar a la de la población general^{17,19,22,23}.

- No hay evidencia de que los aGnRH tengan algún efecto negativo en la salud reproductiva o la fertilidad. (Nivel de evidencia: 2– SIGN.)

Efectos metabólicos

Los ensayos clínicos y los estudios observacionales a largo plazo no han encontrado diferencia en el índice de masa corporal ni en el porcentaje de grasa corporal al final de la adolescencia entre los sujetos tratados con aGnRH y los no tratados^{4,24}.

- Un estudio descriptivo reporta niveles de glucosa, resistencia a la insulina y lípidos dentro de rangos normativos en adolescentes previamente tratados con aGnRH por pubertad precoz. (Nivel de evidencia: 2+ SIGN.)

Otros eventos adversos

Los ensayos clínicos que reportan eventos adversos no muestran diferencias entre los grupos que reciben aGnRH y los grupos que reciben placebo, a excepción de inflamación y dolor local en el sitio de aplicación²⁵⁻²⁷.

- Los aGnRH para interrumpir la pubertad tienen un buen perfil de seguridad a corto y largo plazo. (Nivel de evidencia: 1– SIGN.)

Consideraciones

Los estudios en pacientes con inicio de la pubertad entre los 7 y los 9 años no han mostrado un efecto de los aGnRH en la talla ni en los desenlaces psicosociales, aunque la calidad de la evidencia es limitada.

Por otro lado, el conocimiento de la fisiología del crecimiento permite inferir un alto riesgo para una talla

adulta subóptima en pacientes con un inicio muy temprano de la pubertad. Además, la experiencia indica que el grado de ansiedad asociado con el proceso de pubertad puede ser mayor cuanto menor sea la edad del paciente, y la evidencia indica que la intensidad y el motivo de la ansiedad son muy variables. Por esto, el grupo elaborador de esta guía considera que se justifica el uso de aGnRH en casos particulares en los que, aunque no se cumpla el criterio de edad, se considere afectado el potencial de talla final o el estrés psicosocial desencadenado por la pubertad sea intenso y no pueda ser resuelto por otros medios.

No hay suficientes estudios sobre los desenlaces psicosociales y de talla en niños con inicio de la pubertad a muy temprana edad (antes de los 6 años). Los efectos psicosociales de la pubertad precoz parecen ser más importantes a corto y mediano plazo, y probablemente irrelevantes a largo plazo en la población general. Sin embargo, cada caso de pubertad puede acompañarse de condiciones psicosociales particulares que hay que sopesar al tomar la decisión de bloquear la pubertad.

Al considerar el uso de aGnRH se puede tener la tranquilidad de que es una intervención segura, aunque relativamente costosa.

Recomendación 3.4. Se recomienda que el bloqueo de la pubertad se realice con aGnRH de depósito como tratamiento de elección, con alguno de los esquemas sugeridos en la Tabla 1²⁸⁻⁴⁰.

(Recomendación fuerte I Nivel de evidencia: 3 SIGN.)

Recomendación 3.5. Se sugiere utilizar la dosis mínima necesaria para inducir la supresión, ya sea con periodicidad mensual o trimestral. Es posible que los niños y las niñas de mayor peso requieran dosis más altas para inhibir la pubertad exitosamente.

(Buena práctica clínica I Nivel de evidencia: 4 SIGN.)

Recomendación 3.6. Se recomienda seguir las indicaciones del fabricante para el manejo y la aplicación del aGnRH elegido. Esto incluye evitar agitar el ampolla antes de la aplicación.

(Buena práctica clínica I Nivel de evidencia: 4 SIGN.)

Recomendación 3.7. En los casos en que la supresión clínica o bioquímica de la pubertad sea inadecuada, se recomienda el incremento de dosis de aGnRH una vez que se ha verificado la adherencia al tratamiento y su correcta preparación y aplicación.

(Buena práctica clínica I Nivel de evidencia: 4 SIGN.)

No se identificaron estudios de bioequivalencia *head-to-head* entre diferentes análogos de GnRH.

Dosis

En un ensayo clínico no aleatorizado⁴¹ se logró la supresión de la pubertad en todos los individuos que recibieron dosis de leuprolerina > 30 µg/kg cada 4 semanas, por lo que una dosis mensual de 3.75 mg sería suficiente para la gran mayoría de los casos. (Nivel de evidencia: 1- SIGN.)

Las dosis más bajas de aGnRH tienen mayor frecuencia de fracaso en comparación con las dosis más altas³⁴. (Nivel de evidencia: 1+ SIGN.)

Por otro lado, las dosis altas podrían ocasionar una mayor reacción local en el sitio de inyección, pero no otros eventos adversos³⁷. (Nivel de evidencia: 1+ SIGN.)

Se ha sugerido que la aplicación de triptorelina de depósito podría ser intermitente sin disminuir su eficacia clínica⁴². (Nivel de evidencia: 1+ SIGN.)

Un ensayo clínico⁴³ encontró que la vía de administración de la triptorelina de depósito (subcutánea *versus* intramuscular) no parece modificar su efectividad en cuanto a los desenlaces clínicos, pero no existen datos de la talla adulta. (Nivel de evidencia: 1- SIGN.)

Recomendación 3.8. No se recomienda indicar progestágenos (i.e., medroxiprogesterona) para el bloqueo de la pubertad, pero puede considerarse su uso como alternativa de tratamiento cuando no hay disponibilidad de un aGnRH.

(Recomendación condicional I Nivel de evidencia: 2+ SIGN.)

Evidencia

La medroxiprogesterona detiene efectivamente la progresión del desarrollo de los caracteres sexuales y las menstruaciones mediante la inhibición de la secreción de gonadotropinas.

En cuanto al efecto en la talla, un estudio observacional⁴⁴ con alto riesgo de sesgo en niñas con una edad mediana de 5.2 años (0.9-8.0 años) reportó una diferencia de talla final de 6.4 cm (IC 95%: 11.4-1.4) a favor del grupo tratado con medroxiprogesterona. Este estudio no encuentra diferencias entre el pronóstico de talla final en el momento del diagnóstico y la talla final alcanzada, y reporta una talla final de 4.5 cm (IC 95%: 1.7-7.2) por debajo de la talla blanco familiar en las niñas tratadas, sin datos del grupo no tratado.

En cuanto a los efectos adversos de la medroxiprogesterona, la mayor parte de la evidencia proviene de estudios

Tabla 1. Esquemas para bloqueo de la pubertad con análogos de la hormona liberadora de gonadotropina

aGnRH	Periodicidad	Presentación	Frecuencia de éxito	Notas
Triptorelina, pamoato de	28 días	Pamorelin® 3.75 mg IM Gonapeptil® Depot 3.75 mg IM/SC	Éxito del 90-100% a los 4 meses (IC 95%: 84-98) ^{28*}	Gonapeptil® Depot debe mantenerse en refrigeración y requiere entrenamiento para su aplicación por personal de salud
Triptorelina, pamoato de	84 días	Pamorelin® 11.25 mg IM	Metaanálisis de seis estudios que incluyen acetato y pamoato: Éxito a los 3 meses: 87.6% (IC 95%: 81.3-92.4) Éxito a los 6 meses: 92.8% (IC 95%: 87.5-96.4%) Éxito a los 12 meses: 89.1% (IC 95%: 81.3-94.5) ²⁹	
Triptorelina	24 semanas	22.5 mg	Éxito a los 6 meses: 93.2% (IC 95%: 81.3-98.6) ³⁰	No disponible en México
Leuprorelina, acetato de	28 días	Lorelin® 3.75 mg IM/SC Lorelin® 7.5 mg IM/SC Lucrin Depot® 3.75 mg IM/SC Lucrin Depot® 7.5 mg Prelar Depot® 3.75 mg IM/SC Eligard® 7.5 mg SC Prostide Depot® 3.75 mg IM Siluprod® 3.75 mg IM Siluprod® 7.5 mg IM	Dosis de 3.75 mg: éxito en el 75-78% de los casos ³¹⁻³³ Dosis de 7.5 mg: éxito en el 97% de los casos ³⁴ La proporción de sujetos en los que se logra el bloqueo de la pubertad suele aumentar con dosis sucesivas ²⁴	Eligard® requiere refrigeración y luego dejarse a temperatura ambiente por 30 minutos antes de la aplicación. Asimismo, requiere entrenamiento para su aplicación por personal de salud
Leuprorelina, acetato de	84 días	Lorelin® 11.25 mg IM/SC Lorelin® 22.5 mg IM/SC Eligard® 22.5 mg SC Lucrin Depot® 11.25 mg IM/SC Prelar Depot® 11.25 mg IM/SC Lucrin Depot® 30 mg IM/SC	Dosis de 11.25 mg: éxito (LH estimulada < 4 UI/l) en el 67-86% de los casos ³⁴⁻³⁶ Dosis de 22.5 mg: éxito en el 92% de los casos ^{36,37} Dosis de 30 mg: éxito en el 95-97% de los casos ^{34,35}	Eligard® requiere refrigeración y luego dejarse a temperatura ambiente por 30 minutos antes de la aplicación. Asimismo, requiere entrenamiento para su aplicación por personal de salud. El fabricante de Lucrin Depot® 30 mg no incluye dentro de sus indicaciones el tratamiento de la PPC
Goserelina, acetato de	28 días	Zoladex® 3.6 mg, implante subcutáneo	Éxito en el 88% de los casos a los 12 meses y en el 83% a los 24 meses. Se incrementó la frecuencia de la inyección a cada 3 semanas en el 44% de los casos (15/34) ³⁸	Requiere entrenamiento para su aplicación por personal de salud
Histrelina, acetato de	12 meses	50 mg, implante subcutáneo	Éxito (pico de LH < 4 UI/l) en el 100% de los casos (IC 95%: 90.3-100) ³⁹	Requiere entrenamiento para su aplicación y remoción. No disponible en México

*Zung, et al.⁴⁰ evaluaron embonato y acetato de triptorelina, sin separar los resultados. No evaluaron pamoato de triptorelina.

aGnRH: análogos de la hormona liberadora de gonadotropina; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; IM: intramuscular; LH: hormona luteinizante; PPC: pubertad precoz central; SC: subcutáneo.

que la evalúan como anticonceptivo. Estos estudios de cohorte indican un efecto deletéreo de la medroxiprogesterona en los marcadores de salud cardiovascular, como una disminución del colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad y un incremento del ligado a lipoproteínas de baja densidad⁴⁵, así como un aumento de la resistencia a la insulina y del riesgo de diabetes *mellitus* en grupos de alto riesgo^{46,47}. Un estudio transversal⁴⁸ sugiere

alteraciones en la capacidad de vasodilatación arterial en usuarias de medroxiprogesterona.

Consideraciones

La medroxiprogesterona se ha utilizado para bloquear la pubertad antes de que los aGnRH estuvieran disponibles. Algunos expertos han sugerido la posibilidad de

utilizarla para bloquear la pubertad cuando no hay disponibilidad de aGnRH por su alto costo⁴⁹. Sin embargo, los aGnRH son una forma más fisiológica para bloquear la pubertad y tienen menos efectos adversos que la medroxiprogesterona.

Recomendaciones para la investigación en el futuro

Será necesario realizar más estudios de cohortes comparativos o ensayos clínicos que evalúen los beneficios y los riesgos relacionados con el uso de aGnRH en niños con pubertad muy temprana (por ejemplo, beneficios en la talla), así como el impacto en el bienestar.

Bibliografía

1. Torres-Tamayo M, Zurita-Cruz JN, Aguilar-Herrera BE, Miranda-Lora AL, Calzada-León R, Rivera Hernández AJ, et al. Metodología para la elaboración de la Guía de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la pubertad precoz. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2020;77(Supl 1):1-6.
2. Kaplowitz P, Bloch C; Section on Endocrinology, American Academy of Pediatrics. Evaluation and referral of children with signs of early puberty. *Pediatrics.* 2016;137(1).
3. Cassio A, Cacciari E, Balsamo A, Bal M, Tassinari D. Randomised trial of LHRH analogue treatment on final height in girls with onset of puberty aged 7.5-8.5 years. *Arch Dis Child.* 1999;81:329-32.
4. Lazar L, Kauli R, Pertzelan A, Phillip M. Gonadotropin-suppressive therapy in girls with early and fast puberty affects the pace of puberty but not total pubertal growth or final height. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:2090-4.
5. Savaş-Erdeve Ş, Şıklar Z, Hacıhamdioğlu B, Kocaay P, Çamtosun E, Özal G, et al. Gonadotropin-releasing hormone analogue treatment in females with moderately early puberty: no effect on final height. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2016;8:211-7.
6. Kauli R, Galatzer A, Kornreich L, Lazar L, Pertzelan A, Laron Z. Final height of girls with central precocious puberty, untreated versus treated with cyproterone acetate or GnRH analogue. A comparative study with re-evaluation of predictions by the Bayley-Pinneau method. *Horm Res.* 1997;47:54-61.
7. Bertelloni S, Massart F, Miccoli M, Baroncelli GI. Adult height after spontaneous pubertal growth or GnRH analog treatment in girls early puberty: a meta-analysis. *Eur J Pediatr.* 2017;176:697-704.
8. Xhrouet-Heinrichs D, Lagrou K, Heinrichs C, Craen M, Dooms L, Malvaux P, et al. Longitudinal study of behavioral and affective patterns in girls with central precocious puberty during long-acting triptorelin therapy. *Acta Paediatr.* 2008;86:808-15.
9. Baumann DA, Landolt MA, Wetterwald R, Dubuis JM, Sizonenko PC, Werder EA. Psychological evaluation of young women after medical treatment for central precocious puberty. *Horm Res.* 2001;56:45-50.
10. Schoelwer MJ, Donahue KL, Didrick P, Eugster EA. One-year follow-up of girls with precocious puberty and their mothers: do psychological assessments change over time or with treatment? *Horm Res Paediatr.* 2017;88:347-53.
11. Lee PA, Luce M, Bacher P. Monitoring treatment of central precocious puberty using basal luteinizing hormone levels and practical considerations for dosing with a 3-month leuprolide acetate formulation. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016;29:1249-57.
12. Copeland W, Shanahan L, Miller S, Costello EJ, Angold A, Maughan B. Outcomes of early pubertal timing in young women: a prospective population-based study. *Am J Psychiatry.* 2010;167:1218-25.
13. Michaud PA, Suris JC, Deppen A. Gender-related psychological and behavioural correlates of pubertal timing in a national sample of Swiss adolescents. *Mol Cell Endocrinol.* 2006;254-255:172-8.
14. Johansson T, Ritzén EM. Very long-term follow-up of girls with early and late menarche. *Endocr Dev.* 2005;8:126-36.
15. Kelly Y, Zilaniawala A, Sacker A, Hiatt R, Viner R. Early puberty in 11-year-old girls: Millennium Cohort Study findings. *Arch Dis Child.* 2017;102:232-7.
16. Mensah FK, Bayer JK, Wake M, Carlin JB, Allen NB, Patton GC. Early puberty and childhood social and behavioral adjustment. *J Adoles Health.* 2013;53:118-24.
17. Heger S, Partsch CJ, Sippell WG. Long-term outcome after depot gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of central precocious puberty: final height, body proportions, body composition, bone mineral density, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:4583-90.
18. Lazar L, Meyerovitch J, De Vries L, Phillip M, Lebenthal Y. Treated and untreated women with idiopathic precocious puberty: long-term follow-up and reproductive outcome between the third and fifth decades. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;80:570-6.
19. Pasquino AM, Pucarelli I, Accardo F, Demiraj V, Segni M, Di Nardo R. Long-term observation of 87 girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogs: impact on adult height, body mass index, bone mineral content, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:190-5.
20. Alessandri SB, Pereira FA, Villela RA, Antonini SRR, Elias PCL, Martinelli Jr CE, et al. Bone mineral density and body composition in girls with idiopathic central precocious puberty before and after treatment with a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Clinics (Sao Paulo).* 2012;67:591-6.
21. Wacharashindu S, Petwijit T, Aroonparkmongkol S, Srivuthana S, Kingpetch K. Bone mineral density and body composition in Thai precocious puberty girls treated with GnRH agonist. *J Med Assoc Thai.* 2006;89:1194-8.
22. Chiocca E, Dati E, Baroncelli GI, Mora S, Parrini D, Erba P, et al. Body mass index and body composition in adolescents treated with gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin depot for central precocious puberty: data at near final height. *Neuroendocrinology.* 2009;89:441-7.
23. Heger S, Müller M, Ranke M, Schwarz HP, Waldhauser F, Partsch CJ, et al. Long-term GnRH agonist treatment for female central precocious puberty does not impair reproductive function. *Mol Cell Endocrinol.* 2006;254:255-217-20.
24. Lazar L, Lebenthal Y, Yackobovitch-Gavan M, Shalitin S, De Vries L, Phillip M, et al. Treated and untreated women with idiopathic precocious puberty: BMI evolution, metabolic outcome, and general health between third and fifth decades. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:1445-51.
25. Mericq V, Lammoglia JJ, Unanue N, Villaroel C, Hernández MI, Ávila A, et al. Comparison of three doses of leuprolide acetate in the treatment of central precocious puberty: preliminary results. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71:686-90.
26. van Gool SA, Kamp GA, Visser-van Balen H, Mul D, Waelkens JJ, Jansen M, et al. Final height outcome after three years of growth hormone and gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in short adolescents with relatively early puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1402-8.
27. Pucarelli I, Segni M, Ortore M, Arcadi E, Pasquino AM. Effects of combined gonadotropin-releasing hormone agonist and growth hormone therapy on adult height in precocious puberty: a further contribution. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003;16:1005-10.
28. Freire AV, Gryngarten MG, Ballerini MG, Arcari AJ, Escobar ME, Bergadá I, et al. Assessment of estradiol response after depot triptorelin administration in girls with central precocious puberty. *Horm Res Paediatr.* 2016;85:58-64.
29. Durand A, Tauber M, Patel B, Dutailly P. Meta-analysis of paediatric patients with central precocious puberty treated with intramuscular triptorelin 11.25 mg 3-month prolonged-release formulation. *Horm Res Paediatr.* 2017;87:224-32.
30. Klein K, Yang J, Aisenberg J, Wright N, Kaplowitz P, Laholm N, et al. Efficacy and safety of triptorelin 6-month formulation in patients with central precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016;29:1241-8.
31. Badaru A, Wilson DM, Bachrach LK, Fechner P, Gandrud LM, Durham E, et al. Sequential comparisons of one-month and three-month depot leuprolide regimens in central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1862-7.
32. Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJP, Mendonca BB. A single luteinizing hormone determination 2 hours after depot leuprolide is useful for therapy monitoring of gonadotropin-dependent precocious puberty in girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:4338-42.
33. Mul D, de Muinck Keizer-Schrama SM, Oostdijk W, Drop SL. Auxological and biochemical evaluation of pubertal suppression with the GnRH agonist leuprolide acetate in early and precocious puberty. *Horm Res.* 1999;51:270-6.
34. Fuld K, Chi C, Neely EK. A randomized trial of 1- and 3-month depot leuprolide doses in the treatment of central precocious puberty. *J Pediatr.* 2011;159:982-7-e1.
35. Lee PA, Neely EK, Fuqua J, Yang D, Larsen LM, Mattia-Goldberg C, et al. Efficacy of leuprolide acetate 1-month depot for central precocious puberty (CPP): growth outcomes during a prospective, longitudinal study. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2011;2011:7.
36. Mostafa NM, Hosmane B, Larsen LM, Chwalisz K, Chiu YL, Pradhan RS. Pharmacokinetic and exposure-response analyses of leuprolide following administration of leuprolide acetate 3-month depot formulations to children with central precocious puberty. *Clin Drug Investig.* 2014;34:441-8.
37. Lee PA, Klein K, Maura N, Neely KE, Bloch CA, Larsen L, et al. Efficacy and safety of leuprolide acetate 3-month depot 11.25 milligrams or 30 milligrams for the treatment of central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1572-80.

38. Isaac H, Patel L, Meyer S, Hall CM, Cusick C, Price DA, et al. Efficacy of a monthly compared to 3-monthly depot GnRH analogue (goserelin) in the treatment of children with central precocious puberty. *Horm Res.* 2007;68:157-63.
39. Silverman LA, Neely EK, Kletter GB, Lewis K, Chitra S, Terleckyj O, et al. Long-term continuous suppression with once-yearly histrelin subcutaneous implants for the treatment of central precocious puberty: a final report of a phase 3 multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:2354-63.
40. Zung A, Burundukov E, Ulman M, Glaser T, Zadik Z. Monitoring gonadotropin-releasing hormone analogue (GnRHa) treatment in girls with central precocious puberty: a comparison of four methods. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;28:885-93.
41. Tanaka T, Hibi I, Kato K, Saito S, Shimizu N, Suwa S, et al. A dose finding study of a super long-acting luteinizing hormone-releasing hormone analog (leuprolide acetate depot, TAP-144-SR) in the treatment of central precocious puberty. *Endocrinol Jpn.* 2011;38:369-76.
42. Karamizadeh Z, Rasekh AR, Kashef S, Saki F, Ashkani-Esfahani S. Comparison of continuous versus intermittent administration of triptorelin on the final height of girls with idiopathic precocious puberty. *Iranian J Pediatr.* 2017;27:4-7.
43. Liang Y, Wei H, Zhang J, Hou L, Luo X. Efficacy of subcutaneous administration of gonadotropin-releasing hormone agonist on idiopathic central precocious puberty. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2006;26:558-61.
44. Boulgourdjian E, Escobar ME, Martínez A, Heinrich JJ, Bergadá C. Bone age at discontinuation of medroxyprogesterone acetate therapy in girls with precocious puberty: effect on final height. *Horm Res.* 1995;44:12-6.
45. Berenson AB, Rahman M, Wilkinson G. Effect of injectable and oral contraceptives on serum lipids. *Obstet Gynecol.* 2009;114:786-94.
46. Berenson AB, Van Den Berg P, Williams KJ, Rahman M. Effect of injectable and oral contraceptives on glucose and insulin levels. *Obstet Gynecol.* 2011;117:41-7.
47. Kjos SI, Peters RK, Xiang A. Contraception and risk of type 2 diabetes in Latina women with prior gestational diabetes mellitus. *JAMA.* 1998;280:533-8.
48. Lizarelli PM, Martins WP, Vieira CS, Soares GM, Franceschini SA, Ferriani RA, et al. Both a combined oral contraceptive and depot medroxyprogesterone acetate impair endothelial function in young women. *Contraception.* 2009;79:35-40.
49. Kumar M, Mukhopadhyay S, Dutta D. Challenges and controversies in diagnosis and management of gonadotropin dependent precocious puberty: an Indian perspective. *Indian J Endocrinol Metab.* 2015;19:228-35.