



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

DIVISIÓN: CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS

CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA

EVALUACIÓN BIOFARMACÉUTICA

“REPORTE DE TERMINO SERVICIO SOCIAL”

Eficiencia del tratamiento con Pamoato de Triptorelina comparado con el tratamiento de Leuprorelina durante 6 meses en pacientes con Pubertad Precoz Central en un Hospital de Tercer Nivel

Vázquez Zúñiga Maricruz

Matricula 2133026527

Lugar y Periodo de realización

C.M.N. “20 de Noviembre”, ubicado en Av. Felix Cuevas 540, Col. Del Valle Del. Benito Juárez C.P. 03100, del 8 de enero 2018 al 8 de octubre 2018.

Nombre del asesor

Asesor interno: M. en C. Alma E. Ibarra Cázares

Asesor externo: M. en C. Eduardo Soei Sarmiento Sánchez

Introducción

La pubertad precoz (PP) se define como la aparición de caracteres sexuales secundarios antes de las edades de referencia para una población determinada. Concretamente antes de los 8 años en la niña y antes de los 9 años en el niño¹. La pubertad precoz no solo produce adelanto de la aparición de caracteres sexuales, sino también aumento de la velocidad de crecimiento y aceleración de la maduración ósea, con cierre precoz de las placas de crecimiento y talla final baja².

La Pubertad Precoz Central (PPC) es una patología rara, que se presenta aproximadamente en 1:5,000 a 1:10,000 niños. En México no existen datos poblacionales³.

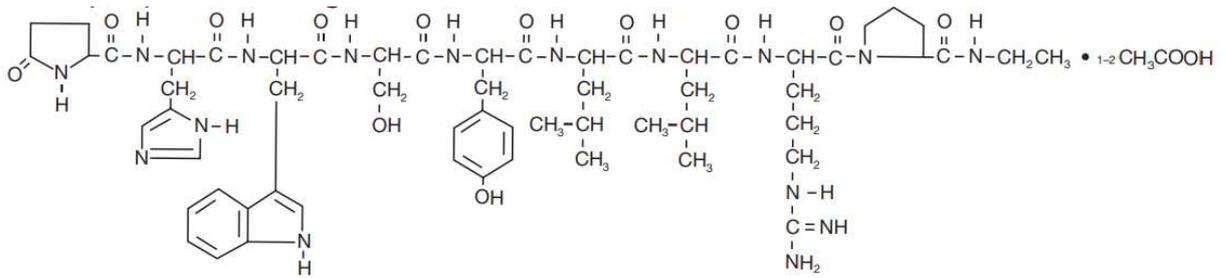
En los niños con pubertad precoz los niveles basales de esteroides sexuales se utilizan en el diagnóstico⁴ la concentración de estradiol o testosterona cae dentro del rango de pre pubertad⁵ (estradiol <40.8 pg/ml y testosterona < 90.7 ng/dL)⁶.

El tratamiento de pacientes con pubertad precoz central (PPC) se efectúa con análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). Este tratamiento induce cambios hormonales que hacen retrotraer el desarrollo y modifican el crecimiento⁷.

La principal característica de los agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) es su acción a nivel central (eje hipotálamo-hipófisis). Ejercen su efecto mediante una regulación negativa sobre la cantidad de receptores para LHRH después de un periodo de administración continua, suprimiendo la secreción de LH, testosterona, estrógenos y fosfatasa alcalina plasmática, a través de un proceso de desensibilización⁸.

Acetato de leuprorelina

El acetato de leuprorelina es un análogo no péptido sintético de la hormona liberadora de gonadotropina, este posee mayor potencia que la hormona natural. El nombre químico es 5-oxo-L-prolil-L-histidil-L-triptofil-L-seril-L-tirosil-D-leucil-L-leucil-L-arginil-N-etil-L-acetato de prolinamida (sal) con la siguiente fórmula estructural:⁹



La administración de acetato de leuporelina da por resultado un aumento inicial de los niveles circulantes de hormona luteinizante (LH) y de la hormona folículo estimulante (FSH) conduciendo a un aumento transitorio en los niveles de los esteroides gonadales (testosterona y dihidrotestosterona en los hombres y estrona y estradiol en la mujeres); sin embargo, la administración continua del acetato de leuporelina resulta en los niveles disminuidos de LH, FSH y esteroides sexuales¹⁰.

Por medio de la ocupación prolongada de los receptores de la GnRH por los análogos exógenos, ya que en la hipófisis cuando hay una secreción pulsátil y estimulación de corta duración aumenta el número de receptores; y cuando hay un estímulo prolongado con la GnRH, las células de la hipófisis pierden la habilidad de responder al mismo estímulo con la misma sensibilidad^{11, 12}.

Farmacocinética

La tabla 1 muestra una comparación de las características farmacológicas de ambas formulaciones (acetato de leuporelina y pamoato de triptorelina).

Absorción

Tras la administración de una dosis única de acetato de leuporelina 11.25 mg mediante inyección intramuscular a niños con PPC, la concentración plasmática media peak de leuporelina fue de 19.1 ng/ml. Las concentraciones luego declinaron a 0.08 ng/ml 2 semanas después de la dosificación. La concentración plasmática media de leuporelina permaneció constante desde el mes 1 al mes 3. Las concentraciones medias de Leuporelina tres meses después de la primera y segunda inyecciones fueron similares, indicando que no existe acumulación de leuporelina por las administraciones repetidas¹⁰.

La biodisponibilidad absoluta del acetato de leuporelina después de la inyección intramuscular de la formulación es de alrededor de 90%¹³.

Distribución: La media del volumen de distribución en estado estacionario después de una dosis única por vía intravenosa en voluntarios varones sanos es de 27 L. Unión a proteínas: moderada (46%).

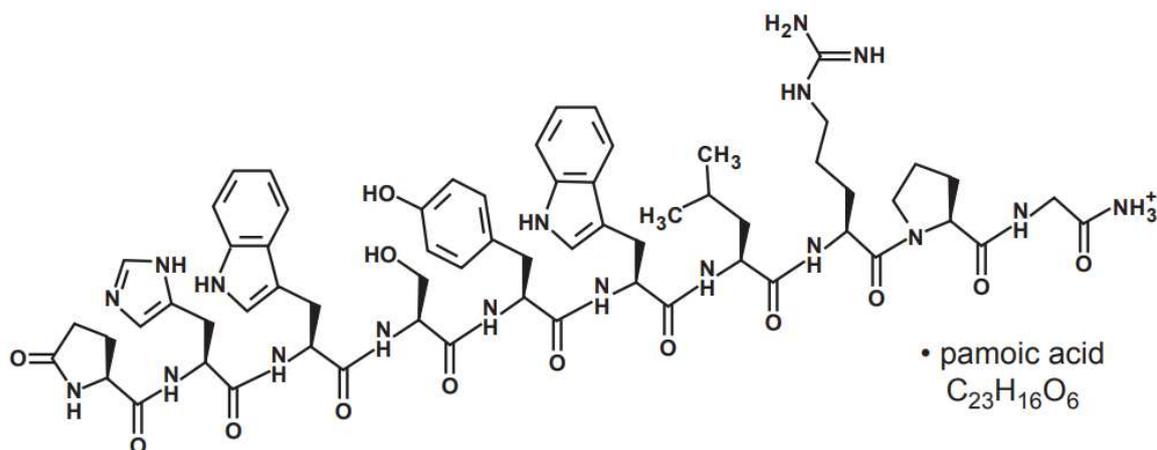
Biotransformación: La leuprorelina sufre degradación intestinal por lo que solo se administra por vía subcutánea e intramuscular. Es metabolizada a péptidos más pequeños inactivos, metabolito I (un pentapéptido), metabolitos II y III (tripéptidos), y metabolito IV (un dipéptido).

Vida media: Aproximadamente 3 horas después de una dosis de 1 mg por vía intravenosa en voluntarios varones sanos (Tabla 1).

Eliminación: Menos del 5% de la dosis de 3,75 mg fue recuperada en orina como fármaco original y metabolito I^{12,14}.

Pamoato de Triptorelina.

Es un análogo agonista de decapeptidos sintéticos de la hormona luteinizante, hormona liberadora (LHRH o GnRH) con mayor potencia que la LHRH natural. El nombre químico de triptorelina pamoato es 5-oxo-L-prolil-L-histidil-L-triptofil-L-seril-L-tirosil-D-triptofil-L-leucil-L-arginil-L prolilglicina amida (sal de pamoato); la fórmula empírica es $C_{64}H_{82}N_{18}O_{13} \cdot C_{23}H_{16}O_6$ y la molecular. El peso es de 1699.9. La fórmula estructural se muestra a continuación¹⁵.



Absorción:

Después de la inyección intramuscular, se determinan las concentraciones plasmáticas de triptorelina por la degradación lenta del polímero poli- (D,L láctido coglicólido) . El mecanismo inherente a esta forma de administración permite esta liberación lenta de la triptorelina desde el polímero.

Después de la administración de triptorelina i.m. o s.c. (microcápsulas de liberación sostenida), se registra un rápido aumento en la concentración de la triptorelina plasmática, con un pico máximo en las primeras horas. Posteriormente la concentración de triptorelina desciende notablemente en 24 horas.

El día 4, el valor alcanza un segundo pico máximo, cayendo por debajo del límite de detección de forma biexponencial transcurridos 44 días. Tras una inyección s.c. el aumento de la triptorelina es más gradual y en cierta forma con una menor concentración que tras una inyección i.m. Después de una inyección s.c. el descenso de la concentración de triptorelina se prolonga, con valores por debajo del límite de detección transcurridos 65 días¹⁶.

Biodisponibilidad:

En el Hombre: La biodisponibilidad sistémica del componente activo triptorelina desde el depot intramuscular es del 38,3% durante los primeros 13 días. Como promedio, la nueva liberación es lineal al 0,92% de la dosis diaria. La biodisponibilidad después de la administración s.c. es del 69% de la disponibilidad i.m.

En la Mujer: Transcurridos 27 días del ensayo, se puede detectar una media del 35,7% de la dosis aplicada, donde el 25,5% se libera durante los primeros 13 días, con una liberación posterior lineal media del 0,73% de la dosis.¹⁷

Mecanismo de acción: El reemplazo del aminoácido glicina por el D - triptofano en posición 6 de la gonadorelina da un agonista cuya actividad biológica es más potente que la de la hormona natural hormona liberadora de gonadotropina - (GnRH, LH - RH). Este aumento del efecto puede atribuirse a una afinidad reforzada por los receptores hipofisarios y a una inactivación más lenta en el tejido a tratar.

Distribución: Tras la administración en bolo intravenoso, la distribución de triptorelina corresponde a un modelo de 3 compartimentos, con vidas medias de 6 minutos, 45 minutos y 3 horas. El volumen de distribución corresponde a aproximadamente 30 litros en concentración estable. En concentraciones clínicamente relevantes, la triptorelina no se une a las proteínas plasmáticas.

Metabolismo: No se descubrió ningún metabolito de la triptorelina en el ser humano. Sin embargo, los datos de farmacocinética en humanos sugieren que los fragmentos C - terminales producidos por degradación tisular son destruidos completamente en los tejidos, destruidos en forma rápida y definitiva en el plasma o se eliminan por vía renal. En la hipófisis, la triptorelina sistémica se inactiva por la escisión del N - terminal vía piroglutamil - peptidasa y endopeptidasa neutra.

Eliminación: La triptorelina es eliminada tanto por el hígado como por los riñones en péptidos biológicamente inactivos y aminoácidos. Tras la administración intravenosa de 0.5 mg de triptorelina, el 42% de esta dosis se excretó en la orina

como triptorelina no transformada. La depuración total de triptorelina es de cerca de 200 ml/min y su vida media terminal es de 2.8 horas.

A los 40 minutos de finalizar la infusión de 100 µg de triptorelina (sobre 1 hora) el 3m - 14% de la dosis administrada ya se ha eliminado por vía renal ^{16, 18}.

Fármaco	Tmax	T1/2	Vd (L)	Unión a proteínas plasmáticas	Metabolismo	Excreción	Utilización en insuficiencia hepática/renal
Acetato de Leuprorelina	4h	3h	27	43-49%	Péptidos inactivos	<5% metabolitos activos	No determinada
Pamoato de Triptorelina	1-3h (3.75mg)	2.8h	30- 33	0%	Parece que a través del citocromo P450	Renal(42-62.3%) y Hepática	T1/2=7.65h (daño renal severo) T1/2=7.58h (enfermedad hepática)

De acuerdo a un estudio de minimización de costos realizado por el laboratorio fabricante del pamoato de triptorelina, ASOFARMA de México S.A. de C.V. la triptorelina es un estrategia costo-ahorradora en el tratamiento de pubertad precoz central en comparación con leuprorelina 3.75 mg, 7.5 mg y 11.25 mg, ya que la dosis media eficaz de triptorelina es de 100 mcg/kg cada 28 días mientras que el leuprolide es menos potente , requiriendo dosis comprendidas entre 150-200 mcg/kg cada 28 días ²⁰, así mismo esta representa una alternativa de menor costo en contraste con los otros agonistas de LHRH tanto mensual como trimestralmente como se muestra en la tabla 2.

Agonistas LHRH	Costo total por dos años (MXM)	Tipo de administración	Ahorro respecto a la opción de menos costo
Triptorelina 11.25 mg	\$23,974.14	Trimestral	-----
Leuprorelina 11.25mg	\$24,699.96	Trimestral	\$725.82
Leuprorelina 22.5 mg	\$25,428.28	Trimestral	\$1,454.13
Goserelina 10.8 mg	\$31,142.43	Trimestral	\$7,168.28
Buserelina 9.45 mg	\$40,706.98	Trimestral	\$16,732.84

Objetivos

Objetivo General

Evaluar la eficiencia del Pamoato de Triptorelina en la pubertad precoz central, durante el periodo de enero- junio del 2017 en pacientes de un Hospital de Tercer Nivel.

Objetivos Específicos

- Realizar un estudio poblacional con pacientes del CMN "20 de noviembre" que presenten pubertad precoz central en un periodo de 18 meses (febrero 2016- agosto 2017).
- Medir trimestralmente la concentración de hormona folículo estimulante, testosterona y estradiol para confirmar que alcanzan un rango de prepubertad (inhibición).
- Obtener el costo directo del tratamiento de Pamoato de Triptorelina y el costo directo de tratamiento de Leuprorelina.

Metodología utilizada

Se determinó la concentración de hormona folículo estimulante (FSH) y estradiol en niñas así como la hormona folículo estimulante y testosterona en los niños. Los métodos más recientes para la medición de gonadotropinas se basan en ensayos inmunofluorométricos e inmunoquimioluminométricos²², para este estudio se utiliza la prueba ELISA (ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas), que se basa en la identificación de los complejos Ag-Ac, se hace mediante el empleo de enzimas, bien unidas al antígeno, o bien unidas al anticuerpo. El ensayo de ELISA puede ser directo o no competitivo, constando de los siguientes pasos:

- a) Se tapiza la placa con el anticuerpo específico frente al antígeno a determinar.
- b) Se añade la muestra con el antígeno.
- c) Se adiciona el anticuerpo secundario marcado con la enzima que en presencia de su sustrato da un producto coloreado soluble, este producto es cuantificado mediante el lector de ELISA

Y puede ser indirecto o competitivo, se diferencia del caso anterior en que se añaden los anticuerpos, previamente incubados con la muestra, los anticuerpos que no se han unido a los antígenos de la muestra lo harán a los antígenos de los pocillos²³.

Criterios de exclusión e inclusión.

La muestra seleccionada debe contar con los siguientes parámetros:

- Niveles de FSH, Estradiol y Testosterona de un niño en pubertad.
- Tener menos de 9 años en caso de niños y menos de 8 en caso de niñas.
- No presentara hiperplasia suprarrenal
- Ser paciente del CMN “20 de Noviembre”

Las dosis tanto de acetato de leuprorelina como de pamoato de triptorelina, fue de 11.25 mg. Con una administración trimestral.

La recopilación de los datos se llevó a cabo en un periodo de seis meses. Los datos recopilados fueron referentes a los pacientes que se presentaron en el servicio de Endocrinología Pediátrica del CMN “20 de noviembre”, estos fueron clasificados como el total de pacientes que presentaron la patología y fueron atendidos en el centro médico antes mencionado en el periodo de febrero 2016 a agosto 2017. Dentro de este grupo se separaron los pacientes que utilizaron acetato de leuprorelina de 11.25 mg (trimestral), estos casos fueron los que se utilizaron para la parte del estudio referente a la eficiencia.

Por lo que aquellos casos tratados con Acetato de leuprorelina que ya habían iniciado su tratamiento, y disponían de mayor número de mediciones de hormonas sexuales; lo que permitió un mejor análisis de los resultados.

Para los casos tratados con pamoato de triptorelina participaron pacientes nuevos, que se presentaron al servicio de Endocrinología Pediátrica en el periodo de febrero 2018 a julio 2018, estos deben cumplir con los siguientes criterios de inclusión:

- Niveles de FSH mayores a uno.
- Tener una edad ósea diferente a la cronológica.
- Caracteres sexuales secundarios que hicieran referencia a pubertad.
- Tener una edad máxima en niñas de ocho años y en niños de nueve años.
- Presentar adenoma hipofisario.

Resultados y análisis

Estudio poblacional

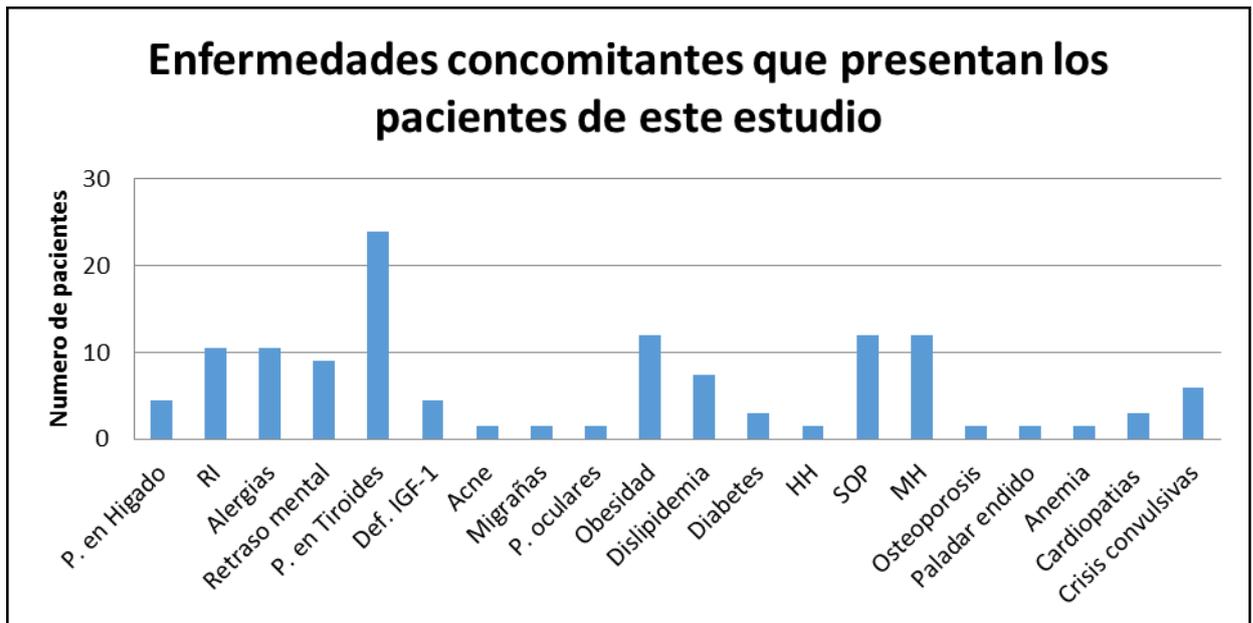
La pubertad precoz es aquella en la que se presentan los caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en niñas y 9 años en niños, siendo esta la edad aceptada y utilizada por el último consenso de la Sociedad Endocrinológica Pediátrica Lawson Wilkins y la Sociedad Europea de endocrinología pediátrica. Sin embargo, en los últimos años se ha acelerado el inicio de la pubertad, esto puede

cambiar de acuerdo a la raza, localización geográfica, condiciones ambientales y nutrición ²⁴.

En México no existen datos poblacionales referentes a la pubertad precoz central, es por eso que en el presente estudio se determinó la incidencia y la relación mujer: hombre de pubertad precoz central en México.

El INEGI reporta una población de 119, 938, 473 habitantes. De esta cantidad el ISSSTE atiende al 7.7%²⁵, y de acuerdo al catálogo único de unidades médicas del ISSSTE el CMN "20 de noviembre" presenta una población derechohabiente potencial anual de 180,000 personas²⁶, haciendo la relación en México la incidencia de Pubertad Precoz Central es de 1 /1500 a 1/2000 casos en un periodo de 18 meses, correspondientes a febrero del 2016- agosto 2017. Con un prevalencia en niñas siendo la relación mujer: hombre de 8:2. Los datos obtenidos coinciden con lo reportado por otros países del mundo; la prevalencia de la PPC se ha estimado en aproximadamente 1/500 niñas y 1/2.000 niños en Dinamarca. La pubertad precoz se considera una entidad predominantemente femenina, las niñas se ven más afectadas que los niños, con una proporción global de mujeres a hombres de al menos 10:1 ²⁷.

Las enfermedades registradas más frecuentes que presentan los pacientes con Pubertad Precoz Central se presentan en la gráfica 1, en la cual se observa que el 23% de la muestra tiene problemas en tiroides, del 10 al 15% presentan problemas relacionados con el síndrome metabólico tales como obesidad, resistencia a la insulina, problemas en hígado, y dislipidemia. Adicionalmente, se ha reportado una relación positiva entre la obesidad y el inicio temprano del desarrollo puberal en las niñas y se ha propuesto que la leptina tenga un papel en este aspecto; sin embargo, no se conoce el mecanismo molecular del eje reproductivo ²⁸. Alrededor del 10% presentan Síndrome de Ovario Poliquístico así como microadenoma hipofisiario, lo cual podría ser la casusa de la pubertad ²⁹, aunque el 90% de los casos puede ocurrir en ausencia de una clase identificable denominada pubertad precoz central idiopática ³⁰.



Grafica 1. Enfermedades concomitantes presentadas por los pacientes con Pubertad Precoz Central. P= Problemas, RI= Resistencia a la insulina, HH= Hipogonadismo Hipogonadotropico, SOP= Síndrome de Ovario Poliquístico, MH= Microadenoma Hipofisiario

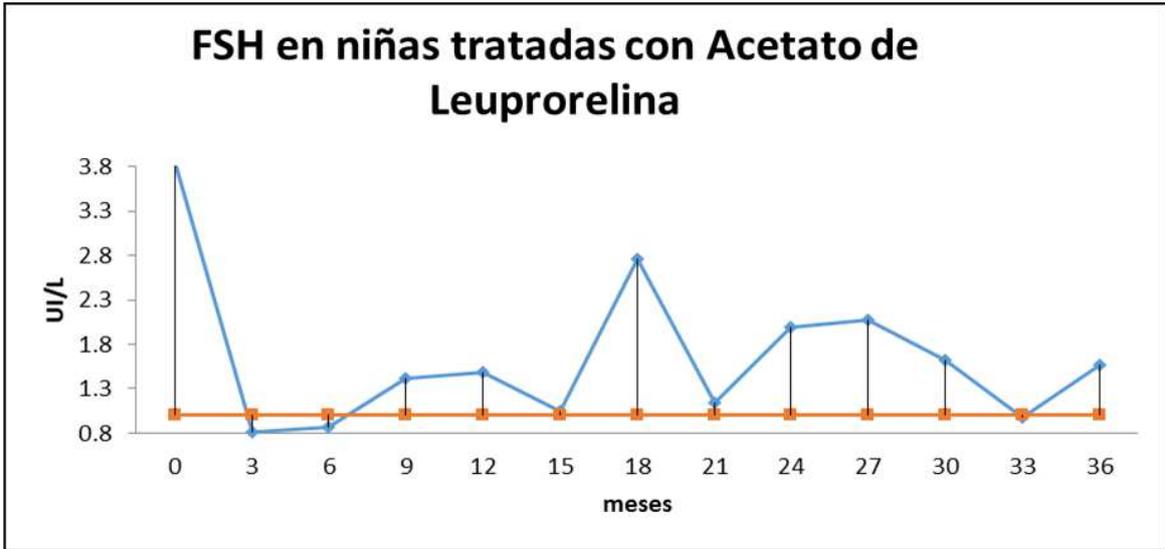
Tratamiento con Acetato de Leuprorelina

Los resultados se expresan como medias y errores estándar (EE). El análisis de los cambios hormonales para determinar si existe diferencia en la media de concentraciones de FSH, se realizó mediante la prueba de Student para muestras independientes. Se consideró estadísticamente significativo un valor $p < 0.05$.

Hormona Folículo Estimulante

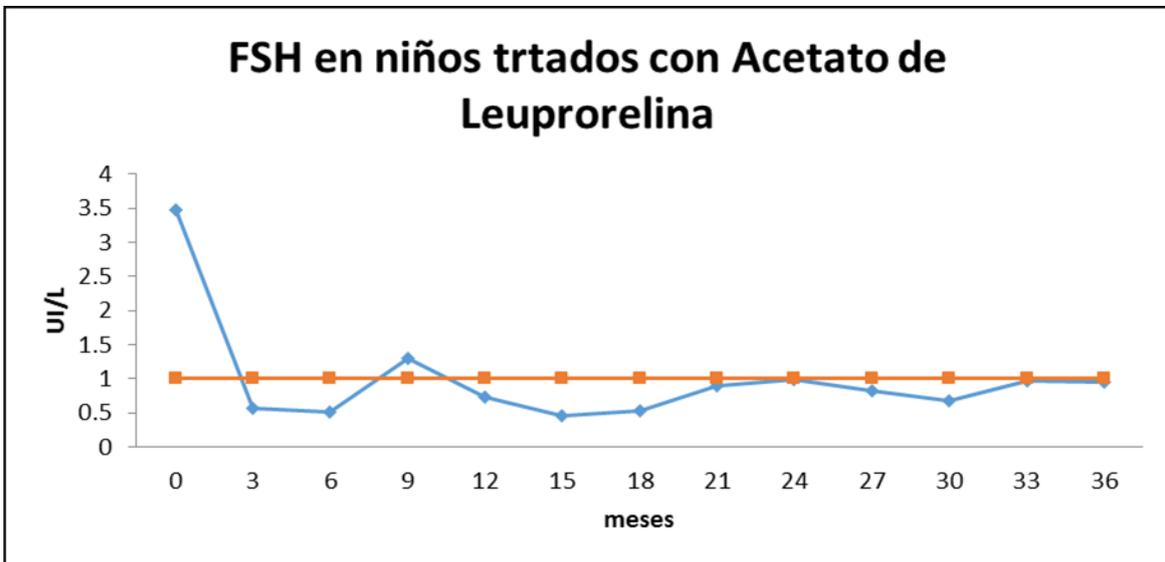
En el periodo pre-puberal predomina la FSH sobre la LH, con un valor $< 1^{31}$.

Las niñas que llevaron a cabo el tratamiento con Acetato de Leuprorelina mostraron un descenso en la concentración de FSH. No obstante, a lo largo de todo el tratamiento la media no logro mantenerse por debajo de 1 UI/L, aun así la inhibición de la pubertad se llevó a cabo puesto que la menarca no se presentó sino hasta terminado el tiempo de tratamiento y la media se mantuvo con una concentración menor que la reportada antes de iniciar el tratamiento, como se muestra en la gráfica 2.



Gráfica 2. Media de las concentraciones de FSH expresadas en UI/L, de niñas que se encontraban bajo tratamiento por un periodo de tres años con Acetato de Leuprorelina. Línea naranja: indica el límite para entrar en etapa puberal. Línea azul: media de concentraciones de FSH.

Las medias de las concentraciones de hormona folículo estimulante en niños se muestra en la gráfica 3. Se observa una inhibición de esta hormona, puesto que a lo largo de todo el tratamiento las medias se reportan menores a uno, siendo este el parámetro para confirmar que se encuentra en estado pre-púber.



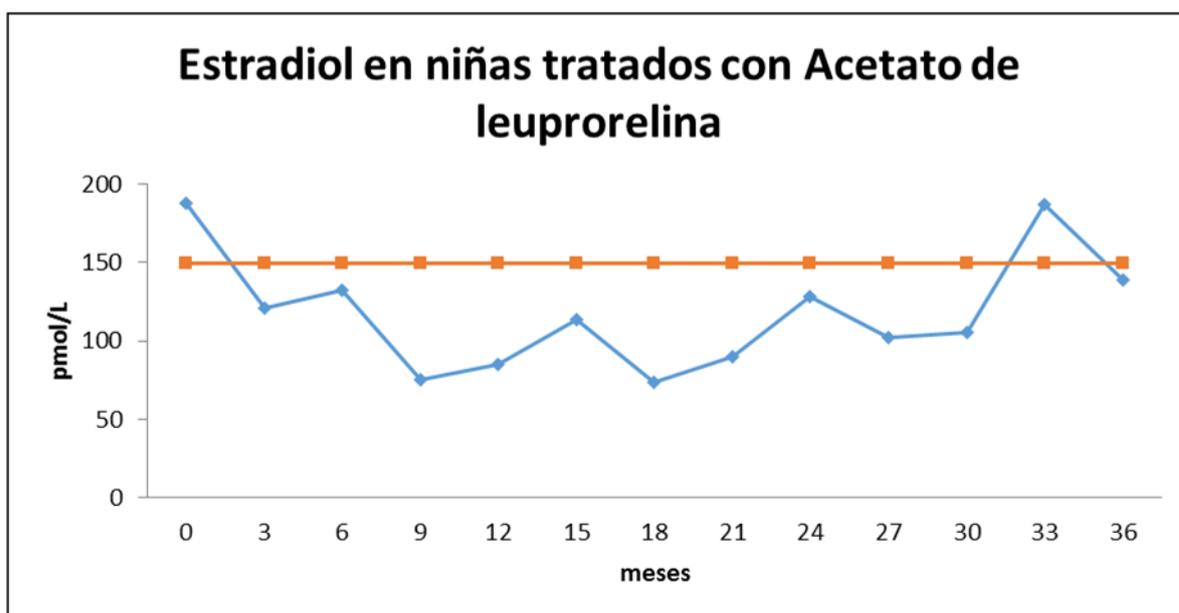
Gráfica 3. Media de las concentraciones de FSH expresadas en UI/L, de niños que se encontraban bajo tratamiento por un periodo de tres años con Acetato de Leuprorelina. Línea naranja: indica el límite para entrar en etapa puberal. Línea azul: media de concentraciones de FSH.

En el grupo femenino se presentó una concentración media (3 a 36 meses) correspondientes a FSH de 2.73 UI/L (ET=0.17), y en el grupo masculino de 1.44 UI/L (ET=0.072). Rechazándose la hipótesis nula con una T calculada (39.09) mayor que la t de tablas (1.71) y una $p= 0.005$, expresando una diferencia en la inhibición de FSH entre ambos sexos.

En el tratamiento con Acetato de Leuporelina, se encontró una diferencia significativa para la hormona folículo estimulante, con una $p 0.05$ entre las concentraciones medias de los niños y de las niñas, señalando que a pesar de que la pubertad se mantenía inhibida, los niveles de FSH en niñas no cumplían con el parámetro <1 , que se reporta para un estado pre-púber y que confirmar un rango de inhibición.

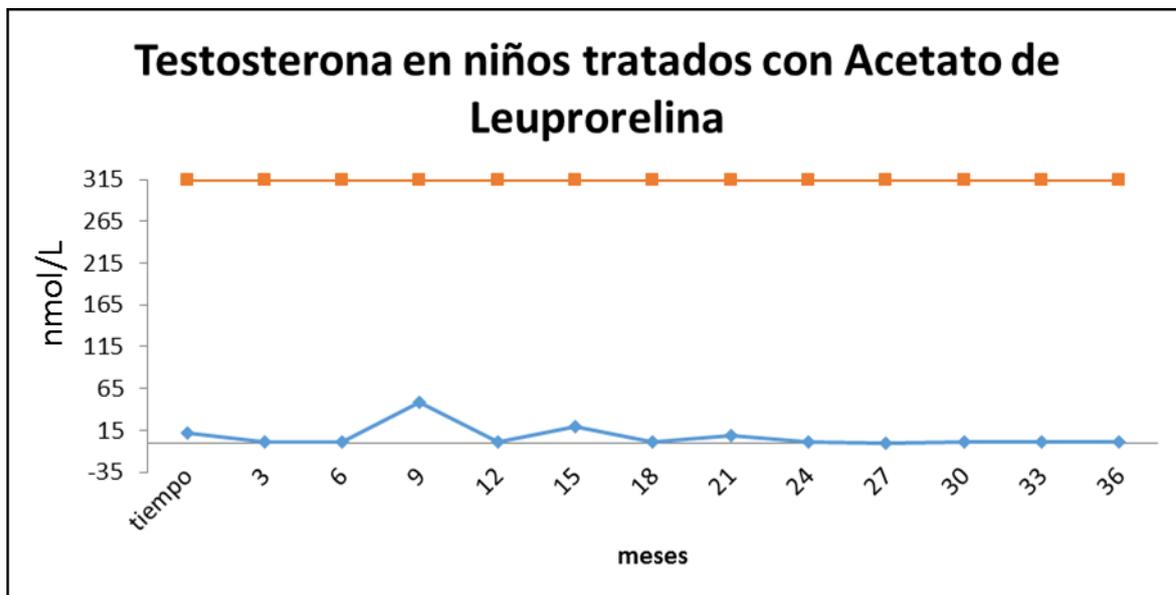
Estradiol

La concentración media de estradiol presentada en la gráfica 4. Muestra el comportamiento a lo largo de tres años, lo cual indica que la concentración disminuyó por debajo de niveles puberales (<150 pmol/L)³² desde la primera aplicación y se mantuvo por debajo de este nivel presentando únicamente un pico mayor casi al final del tratamiento a los 33 meses.



Gráfica 4. Comportamiento del estradiol en un periodo de tres años en niñas con pubertad precoz central, las cuales se encontraban bajo el tratamiento con Acetato de Leuporelina. Línea naranja: indica en límite para entrar en etapa puberal. Línea azul: muestra de concentraciones séricas de hormona estradiol.

Testosterona



Gráfica 5. Comportamiento de la testosterona en un periodo de tres años en niños con pubertad precoz central, los cuales se encontraban bajo el tratamiento con Acetato de Leuprorelina. Línea naranja: indica en límite para entrar en etapa puberal. Línea azul: medica de concentraciones séricas de hormona testosterona.

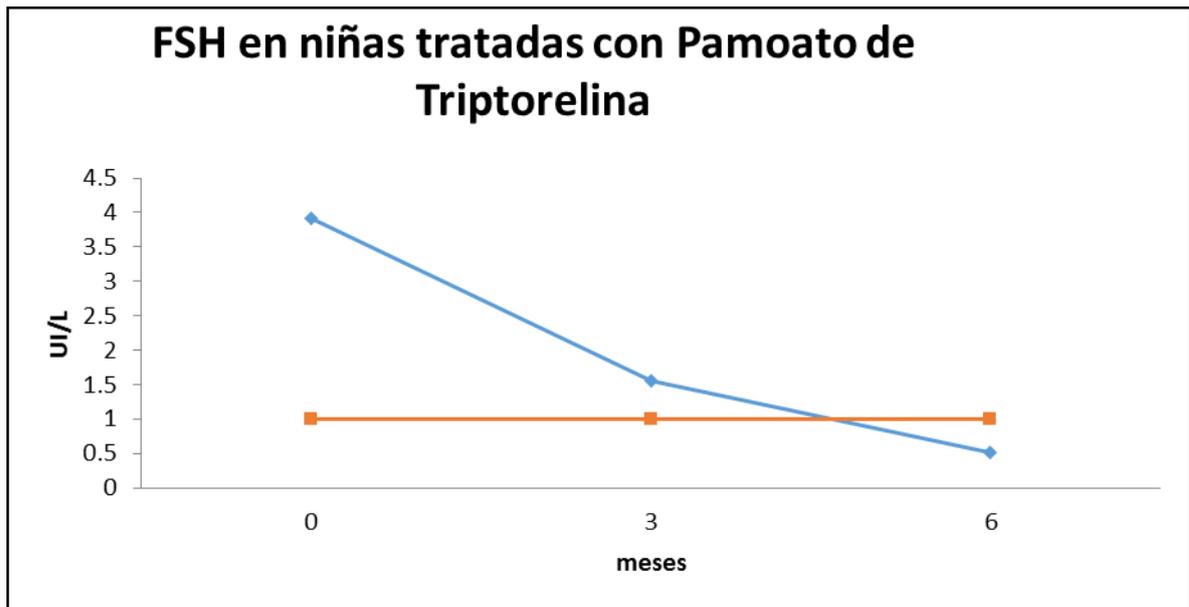
Para el grupo masculino se midió trimestralmente la Testosterona, las concentraciones medias se observan en la Gráfica 5. Los resultados cumplieron con lo esperado, ya que los valores de Testosterona se encuentran por debajo de 315nmol/L, límite establecido para la etapa prepuber ³², sin presentar en alguna ocasión un aumento superior al límite.

Tratamiento con Pamoato de Triptorelina

Los resultados se expresan como medias y errores estándar (EE).

Hormona folículo Estimulante

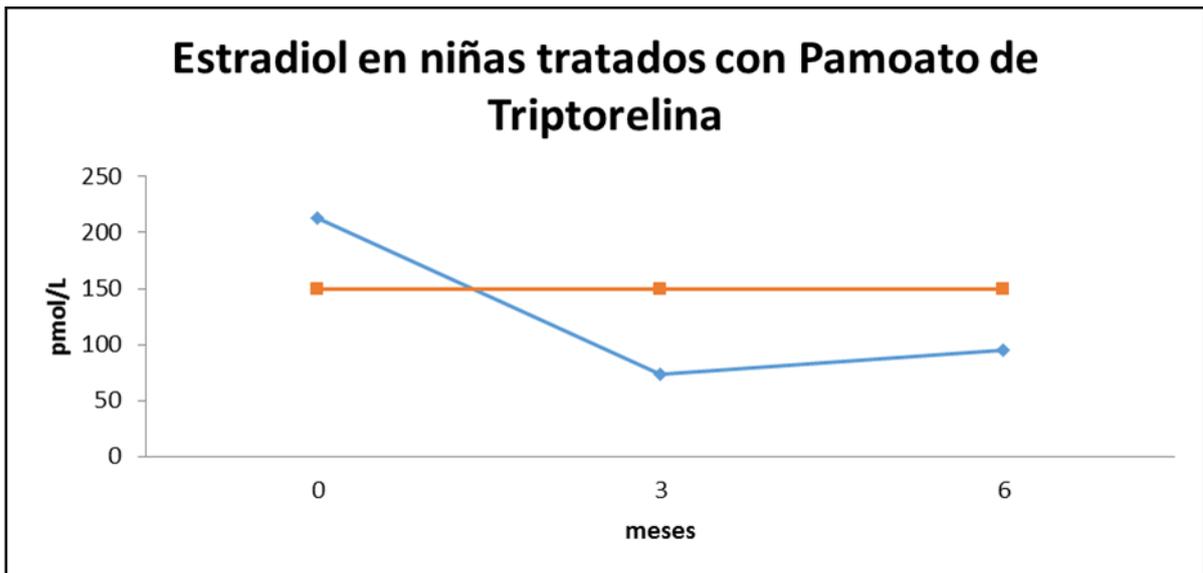
Las concentraciones medias de FSH para niñas tratadas con Pamoato de Triptorelina se presentan en la gráfica 6. Donde se observa el descenso en la concentración. No obstante, el seguimiento del tratamiento solo se ha realizado a lo largo de seis meses y la escasez de datos no permite realizar un adecuado análisis puesto que no se puede saber si durante el proceso de tratamiento se mantiene la inhibición hormonal.



Gráfica 6. Representación de las concentraciones de Hormona Folículo Estimulante , de las pacientes tratadas con Pamoato de Triptorelina. Línea naranja: indica en limite para la etapa puberal. Línea azul: Seguimiento del tratamiento (concentraciones medias) durante seis meses.

Estradiol

A lo largo de los seis meses registrados del tratamiento con Pamoato de Triptorelina las concentraciones medias reportan una inhibición en los niveles de estradiol, posterior a la primera aplicación la concentración se ha mantenido por debajo del límite puberal como se observa en la gráfica 7.



Gráfica 7. Concentraciones de Estradiol en pacientes tratados con Pamoato de Triptorelina a lo largo de seis meses. Línea naranja: indica en límite para la etapa puberal. Línea azul: Comportamiento en el tratamiento.

Análisis de costos

El tratamiento la pubertad precoz con análogos del GnRH tiene una duración aproximada de dos a tres años, el precio unitario del pamoato de triptorelina 11.25 mg es de \$4,916.25, el costo el costo anual durante el tratamiento es de \$19,665.00, mientras que el precio unitario del acetato de leuprorelina 11.25 mg es de \$3,311.00, el costo anual del acetato de leuprorelina de 11.25 mg fue de \$26,488.00, debido a que se requiere el doble de dosis para alcanzar una dosis media eficaz, por tanto el tratamiento con pamoato de triptorelina es más eficiente ya que presenta la misma eficacia terapéutica a un menor costo.

Tabla 3. Comparación de costos por mes un año y dos años.				
	Costo Unitario	Mensual	Un año	Dos años
Pamoato de Triptorelina 11.25 mg	\$4,916.25	\$1,638.75	\$19,665.00	\$39,330.00
Acetato de Leuprorelina 11.25 mg	\$3,311.00	\$2,207.33	\$26,488.00	\$52,976.00

*Se aplica el doble de dosis de Leuprorelina en comparación que la Triptorelina.

Conclusiones

Se determinó un estudio poblacional con datos del CMN “20 de noviembre” del servicio de endocrinología pediátrica así como del INEGI y del Catálogo único de unidades médicas del ISSSTE, con lo cual se concluye una incidencia de 1 /1500 a 1/2000 casos en un periodo de 18 meses, correspondientes a febrero del 2016-agosto 2017. Con un prevalencia en niñas, siendo la relación mujer: hombre de 8:2.

Se evaluó trimestralmente la concentración de hormona folículo estimulante, testosterona (para niños) y estradiol (para niñas) en ambos tratamientos (Acetato de Leuprorelina & Pamoato de Triptorelina) donde se mostró una inhibición de hormonas sexuales con los dos medicamentos. Sin embargo, el acetato de leuprorelina requirió el doble de dosis para lograr mantener los niveles hormonales por debajo del límite puberal en comparación con el pamoato de triptorelina, que demostró tener una mayor eficacia a la dosis de 11.25 mg.

El tratamiento con pamoato de triptorelina es más eficiente ya que llega al nivel terapéutico con una dosis de 11.25 mg, mientras que para alcanzar la misma inhibición hormonal el acetato de leuprorelina requiere el doble de la dosis; y pese a que el costo unitario de pamoato de triptorelina es mayor, el costo directo total del tratamiento de leuprorelina resulta \$13, 646.00 más costoso que el de triptorelina por lo que el pamoato de triptorelina es eficaz a un menor costo directo.

Recomendaciones

En el presente estudio se puede realizar la comparación entre tratamientos (triptorelina y leuprorelina), en un plazo de 2 años de seguimiento ya que es el momento donde las terapias se concluyen, por lo que se recomienda extender la recopilación de datos hasta el término del tratamiento con Pamoato de Triptorelina.

Bibliografía.

1. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev.* 2003; 24:668-93.
2. Carel JC, Lahlou N, Roger M, Chaussain JL. Precocious puberty and statural growth. *Hum Reproduction Update.* 2004;10(2):135-47
3. Zurita J. Pubertad precoz central. Servicio de Pediatría, Hospital Central Sur de Alta Especialidad, Petróleos Mexicanos. Vol. 83, No. 4, 2016 pp 133-137
4. Klein KO, Baron J, Barnes KM, Pescovitz OH, Cutler GB JR. Use of an ultrasensitive recombinant cell bioassay to determine estrogen levels in girl with precocious puberty treated with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2387-9
5. Conn PM & Crowley WF Jr. Gonadotropin-releasing hormone and its analogues. *New England Journal of Medicine* 1991; 324; 93-103
6. Curel J, Blumberg J, Seymour C, Adamsbaum C, Lahlou N. Three-month sustained-release triptorelin (11.25 mg) in the treatment of central precocious puberty. *European Journal of endocrinology* 2006; 154:119-124
7. Boulgourdjian E, Martínez A, Gryngarten M, Ropelato M, Bergadá C, Heinrich J, Escobar M. Evaluación del tratamiento de la pubertad precoz central con análogos del factor hipotalámico liberador de gonadotropinas. *Arch. argent. pediatr* 2002; 100(4) / Artículo original
8. Arroyo K, Soto V, Muñoz P, Contreras J, Varela C. Bloqueo androgénico en cáncer de próstata: revisión de la literatura. *Rev Mex Urol* 2012;72(4):182-196
9. Acetato de Leuprorelina para suspensión de liberación retardada. Ref. 03-B603, abril 2018.
10. Folleto de información profesional. Lupron Depot polvo para suspensión inyectable 11.25mg con solven. Reg. ISP. No. F-18174/14. Agencia Nacional de Medicamento Chile. 2016.
11. Okada H, Taguchi H. Biodegradable microspheres in drug delivery. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 1995; 12(1):1-99
12. Ogawa Y, Okada H, Yamamoto M, et al. In vivo release profiles of leuprolide acetate from microcapsules prepared with polylactic acids or copoly (lactic/glycolic) acid. *Chem Pharm Bull* 1988;36:1095-1103.

13. SSA. Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables para farmacias y público en general a junio de 2005.
14. ACETATO DE LEUPRORELINA PARA SUSPENSIÓN DE LIBERACION RETARDADA, Version Maestra en Español 201- 1950988, Centro para el Control Estatal de Medicamentos , Equipos y Dispositivos Medicos , Salud Publica Cuba. Revision y aprobación:30 septiembre 2015.
15. Trelstar LA 11.25 mg triptorelin pamoate for injectable suspensión. August 2001
16. Resumen de las características del producto [Internet]. Gonapeptyl Depot; c2002 [cited 2018 octubre 9]. Available from: <https://botplusweb.portalfarma.com/documentos/2002/8/2/13817.pdf>
17. Información para prescribir amplia Pamorelin. producto [Internet]. Asofarma; c2010 [cited 2018 octubre 13]. Available from: http://www.asofarma.com.mx/ipp/onco_uro/pamorelin.pdf
18. Resumen de las características del producto DECAPEPTYL 11.25 Frasco-Ampolla [Internet]. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios; c2013 [cited 2018 octubre 14]. Available from: <https://botplusweb.portalfarma.com/documentos/2014/2/27/65122.pdf>
19. Análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas en Cáncer de próstata (Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía). 01/12/2012
20. Azkoul J., Mejia Y., Meza M., Briceño Y., Guillen M., Paoli M. Manejo de la pubertad precoz. Guías del servicio de Endocrinología del Instituto Autonomo Hospital Universitario de los Andes.Rev Venez Endocrinol Metab 2013; 11(2) :87-94.
21. Asofarma Mexico. Estudio de minimización de costos, marzo 2014.
22. Resende EA, Lara BH, Reis JD, Ferreira BP, Pereira GA, Borges MF. Assessment of basal and gonadotropin releasing hormonestimulated gonadotropins byinmunochemiluminometric and inmunofluorometric assays in normail children. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92:1424-1429.
23. Calderon PR, Stock SP. Inmunoquimica. Universidad Nacional Autonoma de MExico. Cuernavaca Morelos 2007.
24. Jaramilo A,, Campuzano M., Balthazar G.,Alfaro V.,Pruebas dinámicas en endocrinología pediátrica: pubertad precoz central. Medicina & Laboratorio, Volumen 15, Numeros 7-8, 2009.
25. Poblacion [Internet]. INEGI; c2015 [cited 2018 septiembre 22]. Available from: <http://www.beta.inegi.org.mx/temas/estructura/> consultada el 22 de Septiembre 2018.
26. Catalogo Unico de Unidades Medicas del ISSSTE [Internet]. Dirección de Administración-Dirección Médica Subdirección de Infraestructura

- ; c2015 [cited 2018 octubre 22]. Available from: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/88139/Catalogo_Unico_de_Unidades_Medicas.pdf
27. Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos [Internet].Orphanet; c2014 [cited 2019 enero 9]. Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=759
 28. Kaplowitz PB, Link between body fat and the timing of puberty. *Pediatrics* 2008; 121 Suppl 3:S208- 2017.
 29. Brauner R. Central precocious puberty in girls: prediction of the aetiology. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18: 845-847.
 30. Abisu A, Blasco G, Garragori O, Ramirez F. pubertad Precoz. Guías Diagnostico terapéuticas en Endocrinología Pediátrica. Sociedad Española de Endocrinología pediátrica 2004.
 31. Temboury M. Desarrollo Puberal Normal. Pubertad Precoz. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2009; II Supl 16:s 127- s142.
 32. Audi L,Granada M, Pruebas de Laboratorio en Endocrinología (I).Crecimiento, función suprarrenal y función gonadal. *An Pediatr Contin*. 2007; 5:146 -54.