

Evolución de la concentración sérica de inhibina B en niños y niñas sanos a lo largo de su adolescencia

Relación con estadio puberal, hormona folículo-estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), testosterona y estradiol

I. Martín Ibáñez¹, A.I. Curcoy Barcenilla¹, V. Trenchs Sainz de la Maza¹, C. Valls Tolosa², O. Cruz Martínez³, C. Pavía Sesma⁴

Resumen

Objetivos: Analizar los cambios en las concentraciones séricas de gonadotropinas y hormonas gonadales durante la pubertad, y establecer valores de referencia en niños y niñas sanos.

Pacientes y métodos: 58 varones y 56 niñas. Se determinaban: peso, talla, estadio puberal, volumen testicular y concentración basal de FSH, LH, testosterona, estradiol e inhibina B. Se comparaba la concentración de cada hormona entre estadios puberales mediante *Kruskal-Wallis*, y se testaba la relación entre hormonas con la correlación de *Spearman*.

Resultados: Niños: FSH, LH y testosterona aumentaban durante la pubertad. Inhibina B aumentaba significativamente entre el estadio prepuberal y el II, manteniéndose después estable. En el estadio II había una correlación positiva significativa entre testosterona e inhibina B y una correlación negativa entre FSH e inhibina B, que se mantuvo en los estadios III y IV-V. Niñas: los aumentos más significativos de las concentraciones hormonales se produjeron entre los estadios II y III. En el estadio III destacó la correlación positiva significativa entre FSH y LH, estradiol e inhibina B, y entre LH y estradiol e inhibina B.

Conclusiones: En los niños las células de Leydig juegan un papel importante en la maduración de las células de Sertoli al principio de la pubertad, desarrollándose después el *feedback* negativo entre FSH e inhibina B. En cambio, en las niñas existe una correlación positiva entre todas las hormonas del eje hipofisario-gonadal durante la pubertad.

Palabras clave: Inhibina B. Pubertad. Dimorfismo sexual

Summary Changes of inhibin B serum concentrations in healthy boys and girls during adolescence: relationship with pubertal stage, follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), testosterone and estradiol

Objectives: To analyse changes in serum concentrations of gonadotropins and gonadal hormones during puberty, and to establish reference values in healthy boys and girls.

Patients and methods: 58 boys and 56 girls. We determined: weight, height, pubertal stage, testicular volume and basal concentrations of FSH, LH, testosterone, estradiol and inhibin B. Each hormone concentration was compared between pubertal stages by *Kruskal-Wallis* test, and relationship between hormones was tested by calculating *Spearman's* rank correlation coefficient.

Results: Boys: FSH, LH and testosterone increased during puberty. Inhibin B significantly increased between prepubertal stage and stage II, and afterwards it remained relatively constant. In stage II there was a significant positive correlation between testosterone and inhibin B and a negative correlation between FSH and inhibin B, as it was also seen in stages III and IV-V. Girls: the most significant increases in hormone concentrations were seen between stages II and III. In stage III, a significant and positive correlation between FSH and LH, estradiol and inhibin B, and between LH and estradiol and inhibin B stood out.

Conclusions: In boys, Leydig cells are important for maturation of Sertoli cells in the beginning of puberty, and afterwards a negative feedback between FSH and inhibin B develops, whereas in girls there is a positive correlation between all hormones during puberty.

Key words: Inhibin B; Puberty; Sex dimorphisms.

INTRODUCCIÓN

El inicio de la pubertad se asocia a variaciones en las concentraciones circulantes de gonadotropinas y hormonas gonadales. La inhibina es una glicoproteína producida por las células de Sertoli

del testículo en el varón y por las células de la granulosa del ovario en la mujer, bajo influencia de la hormona foliculo-estimulante (FSH) (1-4). En su forma biológicamente activa es un dímero consistente en una subunidad alfa unida mediante puentes disulfuro a una subunidad betaA (inhibina A) o betaB (inhibina B). La inhibina A está presente sólo en la mujer, es la forma característica de la fase lútea, y es indetectable de los 6 meses a los 8-10 años, mientras que la inhibina B es la forma característica de la fase folicular del ciclo, es detectable a todas las edades, y es la forma presente en el varón (1-4). Las inhibinas participan en la regulación

¹Servicio de Pediatría, ²Servicio de Bioquímica, ³Sección de Oncología. Hospital Universitari Sant Joan de Déu. Universitat de Barcelona

⁴Servicio de Endocrinología, Hospital de Nens, Barcelona.

de la secreción hipofisaria de FSH a lo largo del desarrollo puberal, con un patrón diferente en el hombre y en la mujer.

En el varón se observan concentraciones elevadas de inhibina B durante los primeros 15-24 meses de vida, con un pico a los 3-4 meses similar a los valores del adulto (2,4). Después, disminuye su secreción hasta que se acerca la pubertad, cuando experimenta un aumento progresivo, alcanzando un pico en etapas tempranas de la maduración sexual (5-7). En los niños prepuberales las subunidades α y β B se producen en las células de Sertoli, mientras que en los postpuberales la subunidad α sigue dependiendo de las células de Sertoli, pero la subunidad β B parece producirse en ciertas células germinales (espermatoцитos en fase de paquitenio y espermátidas redondas) (8,9).

En las niñas la inhibina B es producida por las células de la granulosa de los folículos ováricos en respuesta al estímulo de la FSH (3,10-14). En los primeros meses de vida la detección de inhibina B presenta mayor variación interindividual que en el varón, observando concentraciones elevadas en algunas lactantes (2,14). La subunidad α es producida en los folículos de cualquier tamaño, mientras que la subunidad β B se produce a nivel de los pequeños folículos antrales. La subunidad β A se produce en los folículos grandes y en el cuerpo lúteo (3,10). Las concentraciones séricas de inhibina B son bajas o indetectables en la edad prepuberal, aumentando a lo largo del desarrollo puberal.

Existe una gran variabilidad en el comienzo y en la progresión del desarrollo puberal en una misma población, y en ello influyen el sexo y factores genéticos y ambientales. Aunque ya existen numerosos trabajos que valoran los cambios en las concentraciones séricas de las hormonas del eje hipofiso-gonadal a lo largo de la pubertad, el diferente origen geográfico de los pacientes y la diversidad metodológica empleada hacen que sea necesario definir unos valores de referencia de FSH, hormona luteinizante (LH), testosterona, estradiol e inhibina B en niños y niñas sanos españoles en función del estadio puberal. En este estudio describimos la evolución de dichas hormonas y sus correlaciones durante el desarrollo puberal según el sexo y el estadio de maduración puberal.

PACIENTES Y MÉTODOS

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Sant Joan de Déu el 5 de septiembre de 2002, y tuvo una duración de dos años. Todos los niños y sus padres fueron informados de las características del estudio, y firmaron un consentimiento informado para participar voluntariamente en el mismo.

Pacientes

La muestra se compone de 114 niños (58 varones y 56 niñas). Se definieron los siguientes criterios de inclusión: niños sanos desde un punto de vista nutricional y endocrinológico, con edad comprendida entre 7 y 18 años, y con un desarrollo auxológico dentro de la normalidad, según las curvas de referencia utilizadas en el Hospital (15). Los criterios de exclusión fueron: niños con antecedentes de prematuridad y/o bajo peso para la edad gestacional, niños afectados de una enfermedad endocrinológica o constitucional con repercusión endocrinológica, niños con tratamiento hormonal y niños con antecedentes familiares de enfermedades endocrinológicas.

Los niños eran seleccionados cuando acudían a las Consultas Externas de los Servicios de Cirugía Pediátrica y Anestesia para una valoración preoperatoria de cirugía menor programada. Tam-

bién se incluyeron niños que acudían al Servicio de Urgencias con enfermedades leves sin repercusión sistémica.

La distribución de los sujetos es homogénea por sexo y estadios puberales: estadio I (15 varones; 15 niñas), estadio II (15; 11), estadio III (13; 15) y estadio IV-V (15; 15).

Métodos

Examen clínico

Tras una breve anamnesis con los padres en referencia a datos de filiación, peso de nacimiento y antecedentes personales, familiares y terapéuticos, se procedía a la exploración física del paciente, que incluía peso, talla y estadio puberal según desarrollo genital y volumen testicular en los niños y según desarrollo mamario en las niñas, de acuerdo a los criterios de Tanner (16). El volumen testicular se medía mediante orquidómetro de Prader (mL), y se anotaba la media del volumen de ambos testículos. Las niñas posmenarquia eran evaluadas en la fase folicular del ciclo, y en ellas se preguntaba por las características del ciclo menstrual (menarquia, regularidad y duración de la regla). El examen clínico de los pacientes siempre era realizado por el mismo pediatra.

Determinaciones hormonales

Cada paciente era sometido a una punción venosa en el Laboratorio del Hospital entre las 8 y las 14 horas. Se extraía un volumen de sangre de 1,5-3,0 mL. Las muestras eran centrifugadas, y posteriormente se determinaban las concentraciones séricas basales de FSH, LH, testosterona en los niños y estradiol en las niñas. Después, las muestras eran congeladas a -20°C hasta la determinación de la concentración sérica basal de inhibina B. Las muestras de las niñas que presentaban ciclos menstruales se obtenían en la fase folicular (días 1-12 del ciclo).

1. FSH, LH Y TESTOSTERONA TOTAL

Se determinaban mediante inmunoanálisis de quimio-inmoluminiscencia en analizador Immulite 2000® (Diagnostic Products Corporation, Los Ángeles, CA, EE.UU). La sensibilidad era de 0,1 UI/L para FSH, de 0,1 UI/L para LH y de 0,9 nmol/L para testosterona total. La imprecisión intra e interensayo fue para la determinación de FSH de 2,9 y 4,1% para una concentración de 6,8 UI/L, y de 3,4 y 4,8% para una concentración de 22,9 UI/L; para la determinación de LH de 3,7 y 6,2% para una concentración de 1,9 UI/L, y de 3,4 y 7,0% para una concentración de 20,0 UI/L; y para la determinación de testosterona total de 16,0 y 19,0% para una concentración de 1,97 nmol/L, y de 4,9 y 7,2% para una concentración de 20,6 nmol/L, respectivamente.

2. ESTRADIOL

Se determinó mediante radioinmunoanálisis directo, sin extracción previa, en fase sólida y por duplicado, según el equipo de reactivos comercial Coat-a-Count Estradiol® (Diagnostic Products Corporation, Los Ángeles, CA, EE.UU) con una sensibilidad de 36 pmol/L. La imprecisión intra e interensayo fue de 7,0 y 8,1% para una concentración de 180 pmol/L, y de 4,3 y 6,8% para una concentración de 646 pmol/L, respectivamente.

3. INHIBINA B

Se cuantificó por duplicado según protocolo del equipo de reactivos Active Inhibina B ELISA DSL-10-84100i® (Diagnostic

Systems Laboratories, Webster, Texas, EE.UU). Este equipo consiste en un enzimoimmunoanálisis de tipo "sandwich" en dos pasos, en el que se utilizan anticuerpos monoclonales frente a las subunidades β B y α de la inhibina. La sensibilidad era de 10 pg/mL. La imprecisión intra e interensayo fue de 3,5 y 7,6% para una concentración de 60 pg/mL, y de 5,6 y 6,2% para una concentración de 415 pg/mL, respectivamente.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se llevó a cabo en el Departamento de Bioestadística de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona. Las variables que tenían una distribución normal fueron descritas con la media y la desviación estándar (*s*). Las variables que eran asimétricas o no se ajustaban a una distribución normal fueron descritas con la mediana y el intervalo.

Las concentraciones hormonales que eran inferiores a la sensibilidad del método utilizado para su medición se expresaban con el límite de detección del método. Para comparar las concentraciones séricas hormonales entre los diferentes estadios puberales se utilizó la prueba de *Kruskal-Wallis*, y, posteriormente, se realizaron comparaciones dos a dos mediante la prueba *U* de *Mann-Whitney*, ajustándose el nivel de significación para pruebas múltiples según la corrección de *Bonferroni* ($P < 0,017$). La relación entre las hormonas analizadas en cada estadio puberal se testó con la correlación de *Spearman*.

El nivel de significación de las pruebas fue del 5%. Todos los análisis se realizaron con el paquete estadístico Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versión 12.0.

RESULTADOS

Los niños tenían una media de edad de $12,35 \pm 2,99$ años y las niñas de $11,46 \pm 2,45$ años. Todos los niños tenían un peso de nacimiento entre 2.500 y 4.000 gramos, y tenían un peso, una talla y un índice de masa corporal (IMC) en el momento de su evaluación situados entre la media y $\pm 2 s$, de acuerdo a las curvas antropométricas de normalidad utilizadas en el Hospital en función

de la edad y el sexo (15). Las variables peso de nacimiento, edad, peso, talla e IMC seguían una distribución normal.

Niños

El aumento del volumen testicular a lo largo de la pubertad era significativo entre todos los estadios puberales (estadio I mediana 3 mL, estadio II 6 mL, estadio III 12 mL y estadio IV-V 15 mL; $P < 0,01$). En referencia a las pruebas de laboratorio, las concentraciones séricas basales de las hormonas FSH, LH, testosterona total e inhibina B por estadio puberal están descritas en la tabla I y figura 1.

Las concentraciones basales de FSH, LH y testosterona aumentaban a lo largo del desarrollo puberal. En cambio, la inhibina B aumentaba de forma significativa entre el estadio prepuberal y el II, manteniéndose después estable.

En cuanto a las correlaciones existentes entre las diferentes hormonas del eje hipófiso-testicular (tabla II), no se encontró ninguna correlación significativa en el estadio prepuberal. Sin embargo, en el estadio II apareció ya una correlación negativa entre FSH e inhibina B, que se mantuvo en los estadios III y IV-V. También en el estadio II se objetivó una correlación positiva entre LH y testosterona ($r = 0,694$; $P < 0,01$), que se mantuvo en los estadios III ($r = 0,559$; $P < 0,05$) y IV-V ($r = 0,447$), y una correlación positiva significativa entre testosterona e inhibina B, que después desapareció. Por último, hay que señalar que en el estadio II había una correlación positiva en el límite de significación entre LH e inhibina B. No se evidenció una correlación significativa entre el volumen testicular y las hormonas analizadas en ningún estadio puberal.

Niñas

Entre las niñas en estadio IV-V, 12 presentaban ciclos menstruales, con una media de edad para la menarquia de $12 \pm 0,85$ años (11 - 14 años). Todas excepto una tenían ciclos regulares. La media de años transcurridos desde la menarquia hasta el momento de la evaluación era aproximadamente de tres años.

Se midieron las concentraciones séricas basales de FSH, LH, estradiol e inhibina B. Los valores están expuestos por estadio puberal en la tabla III y figura 2. Los aumentos más significativos de las concentraciones hormonales se produjeron entre los estadios II y III.

En referencia a las correlaciones entre hormonas del eje hipófiso-ovárico durante el desarrollo puberal (tabla IV), en el estadio I se encontró una correlación positiva significativa entre FSH y LH ($r = 0,669$; $P < 0,01$), que se mantuvo en los estadios II ($r = 0,884$; $P < 0,01$) y III ($r = 0,761$; $P < 0,01$), y entre LH y estradiol ($r = 0,804$; $P < 0,01$), que también se observó en los estadios III ($r = 0,658$; $P < 0,01$) y IV-V ($r = 0,594$; $P < 0,05$). En el estadio III destacó la correlación positiva significativa entre FSH y LH, estradiol ($r = 0,644$; $P = 0,01$) e inhibina B, y entre LH y estradiol e inhibina B.

Tabla I. Características puberales y concentraciones séricas basales de las hormonas del eje hipófiso-gonadal en los niños del estudio

	Estadio I (n = 15)	Estadio II (n = 15)	Estadio III (n = 13)	Estadio IV-V (n = 15)
Edad (años)	8,27 \pm 0,85 (7,16 - 9,86)	12,18 \pm 0,98 (10,53 - 14,12)	13,38 \pm 0,79 (12,19 - 14,89)	15,71 \pm 1,79 (13,03 - 18,64)
Volumen testicular (mL)	3,00 (2,00 - 3,00)	6,00* (4,00 - 10,00)	12,00* (12,00 - 14,00)	15,00* (15,00 - 20,00)
FSH (UI/L)	0,83 (0,35 - 1,57)	1,55* (0,81 - 5,85)	2,78* (0,79 - 7,62)	3,66 (0,80 - 7,14)
LH (UI/L)	< 0,1 (< 0,1 - 0,20)	0,90* (0,20 - 3,20)	1,68 (0,60 - 3,80)	2,70** (1,40 - 5,60)
Testosterona total (nmol/L)	< 0,9	1,6* (< 0,9 - 6,5)	4,7* (1,8 - 12,0)	14,6* (13,0 - 32,0)
Inhibina B (pg/mL)	80 (30 - 205)	198* (29 - 384)	160 (102 - 344)	232 (86 - 420)

La edad se expresa con la media $\pm s$ (intervalo) y el resto de variables con la mediana (intervalo). Comparación de medianas entre estadios puberales mediante *Kruskal-Wallis*.

* $P < 0,01$

** $P < 0,017$

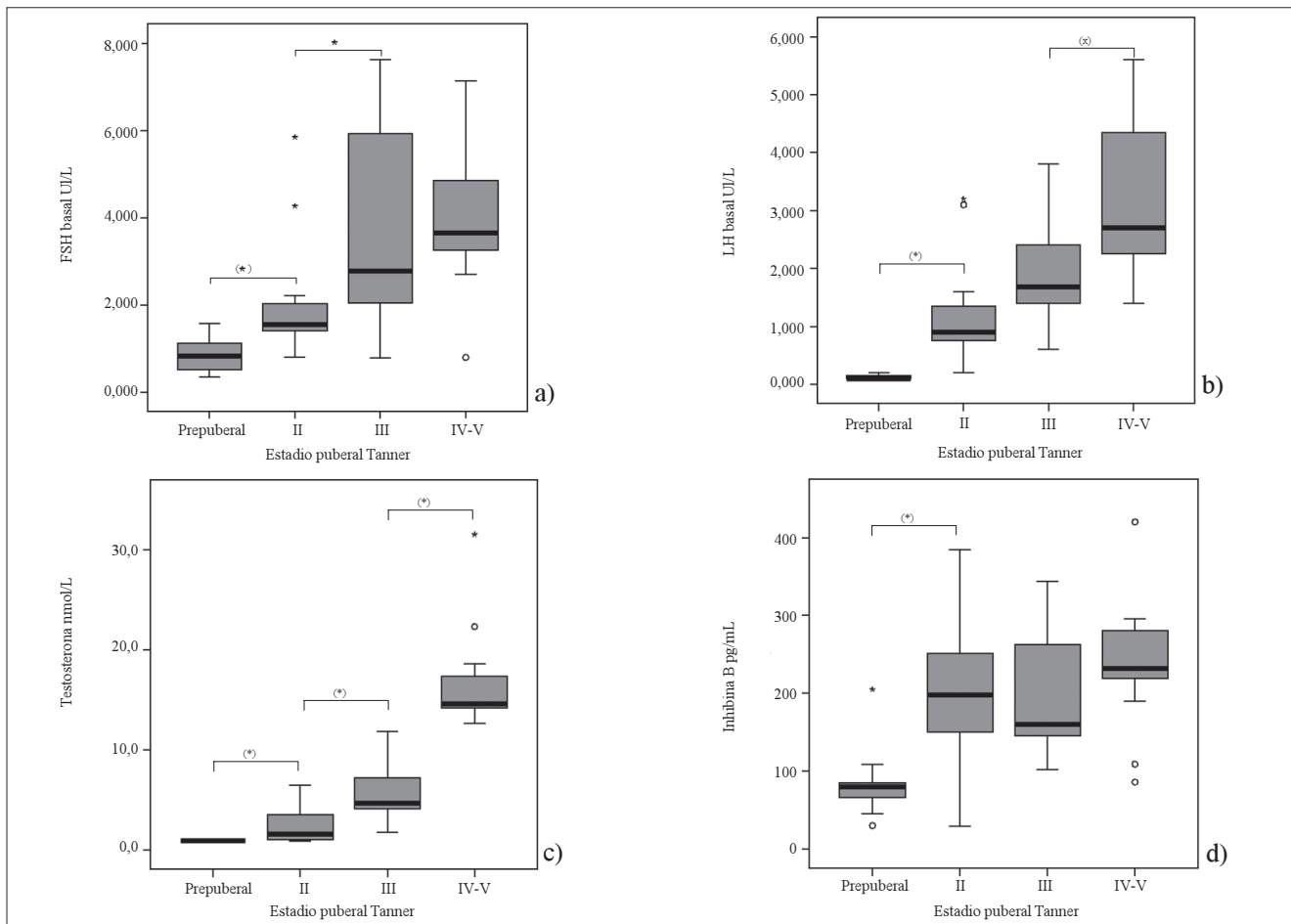


Figura 1. Evolución de las concentraciones séricas basales de FSH (a), LH (b), testosterona total (c) e inhibina B (d) durante el desarrollo puberal en los niños del estudio. Comparación de medianas entre estadios puberales mediante *Kruskal-Wallis*. (*) $P < 0,01$. (x) $P < 0,017$.

Tabla II. Coeficientes de correlación entre inhibina B y FSH, LH y testosterona en los niños del estudio en los diferentes estadios puberales

Inhibina B	FSH	LH	Testosterona
Estadio I	-0,039 (0,889)	-0,167 (0,553)	-
Estadio II	-0,595 (0,019)*	0,511 (0,051)	0,598 (0,019)*
Estadio III	-0,769 (0,002)**	-0,358 (0,230)	-0,344 (0,250)
Estadio IV - V	-0,320 (0,245)	-0,145 (0,607)	0,038 (0,894)

Correlación de *Spearman*. Entre paréntesis se indica la significación bilateral.

* $P < 0,05$

** $P < 0,01$

No se halla correlación en el estadio I porque todos los niños prepuberales tenían valores de testosterona por debajo de la sensibilidad del método de determinación

Tabla III. Características puberales y concentraciones séricas basales de las hormonas del eje hipófiso-gonadal en las niñas del estudio

	Estadio I (n = 15)	Estadio II (n = 11)	Estadio III (n = 15)	Estadio IV-V (n = 15)
Edad (años)	9,04 ± 1,46 (7,02 – 10,85)	10,87 ± 0,34 (10,40 – 11,43)	11,26 ± 0,74 (10,14 – 12,70)	14,52 ± 2,05 (12,02 – 18,25)
FSH (U/L)	2,00 (0,43 – 3,62)	2,04 (0,11 – 3,96)	4,66* (0,34 – 7,36)	6,07 (1,63 – 7,90)
LH (U/L)	< 0,1 (<0,1 – 0,40)	0,30 (<0,1 – 0,60)	1,92* (<0,1 – 4,80)	3,80* (1,10 – 9,30)
Estradiol (pmol/L)	44 (< 36 – 88)	70 (<36 – 96)	113* (69 – 172)	129 (51 – 203)
Inhibina B (pg/mL)	21 (< 10-54)	22 (< 10 - 158)	55** (<10 – 200)	98 (<10 – 287)

La edad se expresa con la media ± s (intervalo) y el resto de variables con la mediana (intervalo). Comparación de medianas entre estadios puberales mediante *Kruskal-Wallis*.

* $P < 0,01$

** $P < 0,018$

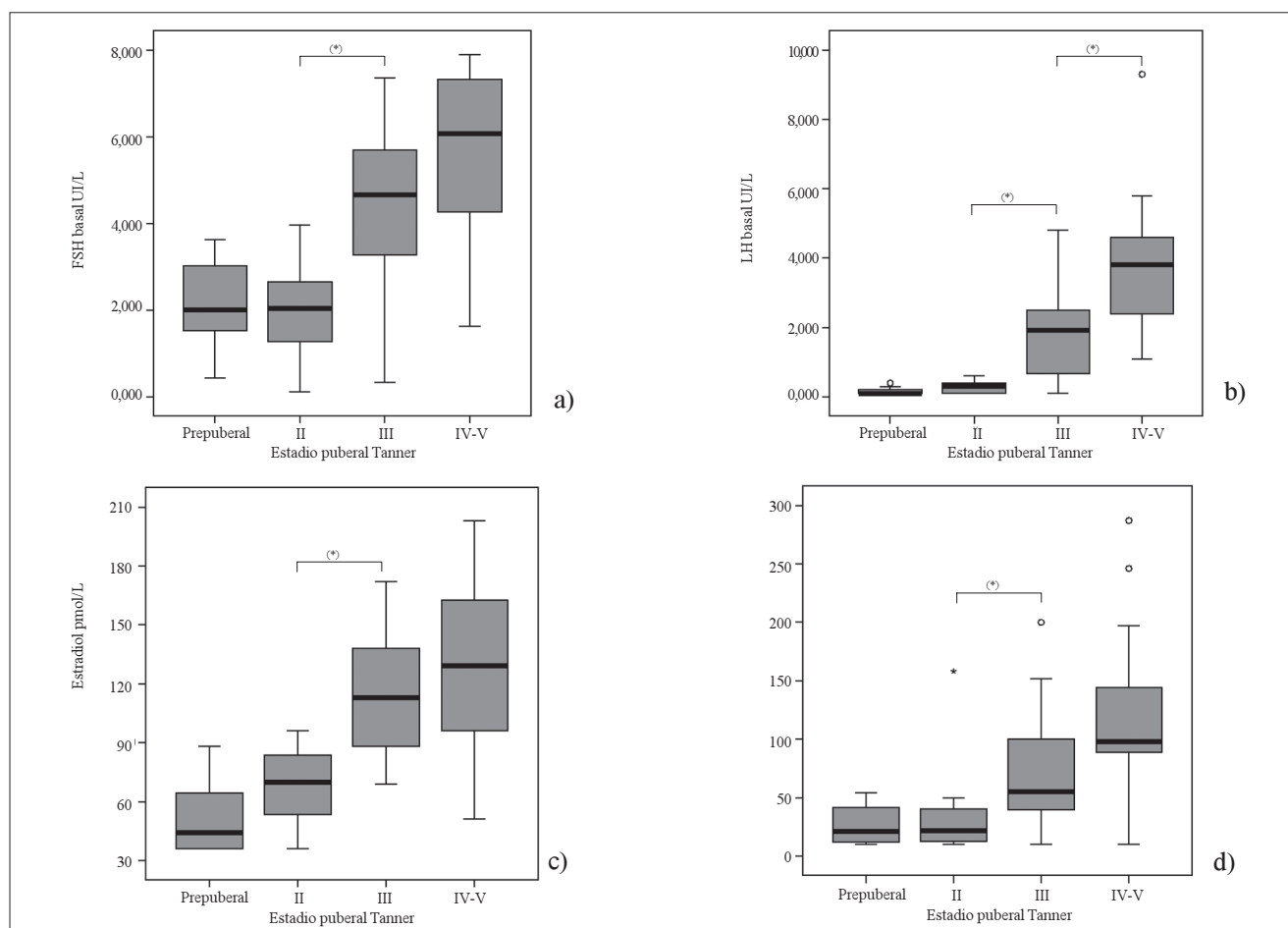


Figura 2. Evolución de las concentraciones séricas basales de FSH (a), LH (b), estradiol (c) e inhibina B (d) durante el desarrollo puberal en las niñas del estudio. Comparación de medianas entre estadios puberales mediante *Kruskal-Wallis*. (*) $P < 0,01$. (°) $P = 0,018$.

Tabla IV. Coeficientes de correlación entre inhibina B y FSH, LH y estradiol en las niñas del estudio en los diferentes estadios puberales

Inhibina B	FSH	LH	Estradiol
Estadio I	0,300 (0,297)	0,241 (0,406)	0,136 (0,690)
Estadio II	0,282 (0,400)	0,476 (0,139)	0,096(0,780)
Estadio III	0,583 (0,023)*	0,740 (0,002)**	0,355 (0,195)
Estadio IV - V	0,195 (0,487)	0,474 (0,074)	0,351 (0,200)

Correlación de *Spearman*. Entre paréntesis se indica la significación bilateral.

* $P > 0,05$

** $P < 0,01$

DISCUSIÓN

Los resultados descritos en este trabajo se ajustan a los presentados por otros autores en la literatura, por lo que puede deducirse que representan unos valores de referencia de la población de nuestro medio.

Niños

La evolución de las hormonas del eje hipófiso-testicular a lo largo de la pubertad coincide con la descrita en la bibliografía (1,17-19), a pesar de que en algunos estudios (4-7,20) la correlación negativa entre FSH e inhibina B aparece a partir del estadio

III. En general, la inhibina B aumenta precozmente en la pubertad, alcanzando concentraciones de adulto en el estadio II. Las correlaciones de la inhibina B con FSH, LH y testosterona cambian a lo largo del desarrollo puberal. El inicio de la pubertad se caracteriza por una correlación positiva entre inhibina B y LH/testosterona, mientras que a partir de la mitad de la pubertad lo más característico es la correlación negativa entre FSH e inhibina B, que se mantiene en la edad adulta. Esto sugiere que factores de las células de Leydig pueden jugar un papel importante en la maduración y estimulación de las células de Sertoli al principio del desarrollo puberal, desarrollándose después el mecanismo de *feedback* entre FSH e inhibina B (1,4-8,11,20).

En los niños prepuberales la secreción hipofisaria de FSH está controlada principalmente por la secreción hipotalámica de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y la producción testicular de testosterona, mientras que durante la pubertad esta relación es superada por un mecanismo *feedback* negativo por la producción de inhibina B, que aumenta a medida que avanza la maduración gonadal (19,21).

Un dato importante es que las concentraciones circulantes de inhibina B estaban por encima del límite de detección del método en un 100% de casos, mientras que la testosterona era indetectable en un 33% de pacientes. Por tanto, la inhibina B parece un marcador testicular más sensible que la testosterona con las actuales técnicas de determinación (7,19,20).

Niñas

El patrón hormonal del eje hipófiso-gonadal es, en general, más complejo que en los niños, con una elevada variabilidad interindividual en cada edad (1,3,10,13). En las niñas de nuestra serie, las concentraciones séricas basales de las hormonas del eje hipófiso-ovárico empezaban a aumentar en el estadio II, y del estadio II al III es cuando se producía una elevación significativa en las concentraciones séricas de FSH, LH, estradiol e inhibina B.

En la literatura (10,12,13,19) se describe que en la niña el inicio de la pubertad se caracteriza por una correlación positiva entre todas las hormonas del eje, reflejando el hecho de que todas aumentan a medida que la pubertad progresa. En las etapas tempranas de la pubertad la inhibina B se correlaciona positivamente con FSH y LH, pero con más fuerza con la LH, apoyando observaciones de que el aumento de LH es un evento precoz y significativo de inicio de la pubertad (5,13). A medida que la pubertad avanza, se hace más fuerte la correlación positiva de la inhibina B con la FSH (13). A diferencia de lo que sucede en los niños, las niñas mantienen una correlación positiva entre inhibina B y FSH a lo largo de la pubertad (12,13,19).

Respecto a la concentración de inhibina B, es importante señalar que en un 86% de las niñas de nuestra serie estaba por encima de la sensibilidad del método. De forma similar, la concentración de estradiol estaba por encima de la sensibilidad del método en un 91% de casos. Esto indica que ya hay en estadios precoces de la maduración gonadal un cierto grado de actividad folicular en respuesta a las gonadotropinas (10,11,13,19). La mayoría de niñas en estadio III tienen concentraciones medibles de inhibina B, representando este estadio un periodo de alta actividad folicular antes del desarrollo del ciclo menstrual (10-13).

En este trabajo se presentan valores de referencia de las hormonas del eje hipófiso-gonadal en niños y niñas durante la pubertad que ponen de manifiesto las diferencias entre ambos sexos, así como la diferenciación de la función gonadal a lo largo de la pubertad.

Agradecimientos

Este trabajo fue financiado por la Beca Mutual Médica 2002, la Sociedad Española de Oncología Pediátrica (Ayuda a Trabajo de Investigación 2002) y la 6ª Beca de la Fundació Rius i Virgili de la Universidad de Barcelona.

BIBLIOGRAFÍA

- Bergadá I, Rojas G, Ropelato G, Ayuso S, Bergadá C, Campo S. Sexual dimorphism in circulating monomeric and dimeric inhibins in normal boys and girls from birth to puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;51:455-60.
- Andersson AM, Toppari J, Haavisto AM, Petersen JH, Simell T, Skakkebaek NE. Longitudinal reproductive hormone profiles in infants: peak of inhibin B levels in infant boys exceeds levels in adult men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:675-81.
- Groome NP, Illingworth PJ, O'Brien M, Pai R, Rodger FE, Mather JP et al. Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1401-5.
- Chada M, Prusa R, Bronsky J, Kotaska K, Sidlova K, Pechova M, et al. Inhibin B, follicle stimulating hormone, luteinizing hormone and testosterone during childhood and puberty in males: changes in serum concentrations in relation to age and stage of puberty. *Physiol Res* 2003;52:45-51.
- Crofton PM, Evans AEM, Wallace AM, Groome NP, Kelnar CJH. Nocturnal secretory dynamics of inhibin B and testosterone in pre- and peripubertal boys. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:867-74.
- Raivio T, Perheentupa A, McNeilly AS, Groome NP, Anttila R, Siimes MA, et al. Biphasic increase in serum inhibin B during puberty: a longitudinal study of healthy Finnish boys. *Pediatr Res* 1998;44:552-6.
- Andersson AM, Juul A, Petersen JH, Müller J, Groome NP, Skakkebaek NE. Serum inhibin B in healthy pubertal and adolescent boys: relation to age, stage of puberty and follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, testosterone, and estradiol levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3976-81.
- Andersson AM, Skakkebaek NE. Serum inhibin B levels during male childhood and puberty. *Mol Cell Endocrinol* 2001;180:103-7.
- Andersson AM, Müller J, Skakkebaek NE. Different roles of prepubertal and postpubertal germ cells and Sertoli cells in the regulation of serum inhibin B levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4451-8.
- Crofton PM, Evans AEM, Groome NP, Taylor MRH, Holland CV, Kelnar CJH. Dimeric inhibins in girls from birth to adulthood: relationship with age, pubertal stage, FSH and estradiol. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56:223-30.
- Raivio T, Dunkel L. Inhibins in childhood and puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002;16:43-52.
- Foster CM, Phillips DJ, Wyman T, Evans LW, Groome NP, Padmanabhan V. Changes in serum inhibin, activin and follistatin concentrations during puberty in girls. *Hum Reprod* 2000;15:1052-7.
- Sehested A, Juul AA, Andersson AM, Petersen JH, Jensen TK, Müller J, et al. Serum inhibin A and inhibin B in healthy prepubertal, pubertal and adolescent girls and adult women: relation to age, stage of puberty, menstrual cycle, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, and estradiol levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1634-40.
- Chellakooty M, Schimdt IM, Haavisto AM, Boisen KA, Damgaard IN, Mau C et al. Inhibin A, inhibin B, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, estradiol, and sex hormone-binding globulin levels in 473 healthy infant girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3515-20.
- Sempé M, Pedrón G, Roy Pernot MP. *Auxologie: methode et séquences*. Paris : Théreplex, 1979.
- Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child* 1976;51:170-9.
- Byrd W, Bennett MJ, Carr BR, Dong Y, Wians F, Rainey W. Regulation of biologically active dimeric inhibin A and B from infancy to adulthood in the male. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2849-54.
- Moyano D, Valls C, Pavia C, Ramón F. Valores de referencia de diversas magnitudes hormonales en niños clasificados según estadios puberales. *Quím Clin* 1996;15:72-6.
- Crofton PM, Illingworth PJ, Groome NP, Stirling HF, Swanston I, Gow S et al. Changes in dimeric inhibin A and B during normal early puberty in boys and girls. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;46:109-14.
- Crofton PM, Evans AEM, Groome NP, Taylor MRH, Holland CV, Kelnar JH. Inhibin B in boys from birth to adulthood: relationship with age, pubertal stage, FSH and testosterone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56:215-21.
- Dunkel L, Siimes MA, Bremner WJ. Reduced inhibin and elevated gonadotropin levels in early pubertal boys with testicular defects. *Pediatr Res* 1993;33:514-8.

Correspondencia

Itziar Martín Ibáñez
Servicio de Pediatría. Sección de Neonatología
Hospital del Mar
Passeig Marítim, 25-29
08003 Barcelona
33044imi@comb.es