



**Universidad
Zaragoza**



*RESPUESTA AUXOLÓGICA AL
TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS
DE GnRH EN PACIENTES AFECTAS
DE PUBERTAD PRECOZ CENTRAL*

Daniel Ruiz Ruiz de Larramendi

Médico residente de Pediatría Hospital Universitario Miguel Servet

**Máster en Condicionantes Genéticos, Nutricionales y
Ambientales del Crecimiento y Desarrollo**

CURSO ACADÉMICO 2018-2019

TUTORES:

Dr. Antonio De Arriba Muñoz

Dra. María Gloria Bueno Lozano

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	6
OBJETIVOS.....	17
MATERIAL Y MÉTODOS	
a) Sujetos.....	18
b) Métodos.....	20
c) Análisis estadísticos.....	22
RESULTADOS.....	24
DISCUSIÓN.....	43
LIMITACIONES Y FORTALEZAS.....	49
CONCLUSIONES.....	50
BIBLIOGRAFÍA.....	51

RESUMEN

Objetivos: Los análogos de hormona liberadora de gonadotropina son el tratamiento de elección en la pubertad precoz central desde hace varias décadas. El estudio trata de evaluar la respuesta auxológica de los mismos en las pacientes afectas de pubertad precoz central.

Material y métodos: Estudio observacional retrospectivo en un grupo de 45 niñas con pubertad precoz central atendidas entre 2000 y 2019 en consultas externas de Endocrinología Pediátrica del Hospital Infantil Miguel Servet de Zaragoza. Al diagnóstico se registraron datos auxológicos, hormonales, radiológicos y sociodemográficos. Fueron tratadas con triptorelina durante un tiempo mínimo de dos años y tras su retirada fueron seguidas hasta la menarquia.

Resultados: Al inicio del tratamiento, la edad cronológica y edad ósea eran de $7,22 \pm 1,28$ y $9,59 \pm 1,68$ años respectivamente (media \pm DE), con un pronóstico de crecimiento de 155,92 cm. La velocidad de crecimiento anual fue de 5,47 cm tras el primer año de tratamiento y 6,68 cm tras el segundo año. Al finalizar el tratamiento, la edad cronológica y la edad ósea eran de $10,42 \pm 0,71$ y $11,77 \pm 0,63$ años respectivamente, con un pronóstico de crecimiento de 161,13 cm. No se objetivó un aumento significativo de peso ni índice de masa corporal durante el tratamiento. La edad cronológica de menarquia fue de 11,74 años, habiendo transcurrido de media 15,26 meses desde el cese de tratamiento. La prevalencia total de lesiones intracraneales fue del 9%, incrementándose hasta el 33% en el grupo de pacientes menores de 6 años. Para investigar si los resultados en cuanto al crecimiento podrían estar influenciados por la edad de inicio del tratamiento, se dividió la muestra en dos grupos, aquellas pacientes con un inicio del tratamiento previo a los 6 años de edad y aquellas con inicio de tratamiento posterior, observándose una talla final en el primer grupo de $161,38 \pm 6,31$ cm frente a $157,96 \pm 7,11$ cm

Conclusiones: El tratamiento con análogos de hormona liberadora de gonadotropina en las pacientes con pubertad precoz central tiene una influencia positiva sobre la ganancia de talla y el pronóstico de crecimiento de las mismas.

Palabras clave: Pubertad precoz central, análogos de hormona liberadora de gonadotropinas, triptorelina, respuesta auxológica.

ABSTRACT

Objectives: Gonadotropin-releasing hormone analogues are the chosen treatment for central precocious puberty since several decades. The purpose of the study is to determine the effect of gonadotropin-releasing hormone analogues treatment on the auxological outcomes in girls with idiopathic central precocious puberty.

Material and methods: An observational, retrospective study in a group of 45 girls with central precocious puberty was conducted between 2010 and 2019 in the Pediatric Hospital Miguel Servet of Zaragoza. Auxological, hormonal, radiologic and sociodemographic, data were recorded at diagnosis. Girls were treated with triptorelin for at least two years and monitored after treatment discontinuation until menarche.

Results: At the beginning of the treatment, the chronological age and bone age were $7,22 \pm 1,28$ and $9,59 \pm 1,68$ years respectively (mean \pm SD), with a growth forecast of 155,92 cm. The annual growth velocity was 5,47 cm after the first year of treatment and 6,68 cm after the second year. At the end of the treatment the chronological and bone age were $10,42 \pm 0,71$ and $11,77 \pm 0,63$ years respectively (mean \pm SD), with a growth forecast of 161,13 cm. There was not a significant increase in the weight nor the body mass index during the treatment. The chronological age of menarche was 11,74 years, with a mean of 15,26 months since the treatment's cease. The total prevalence of intracranial injuries was 9%, increasing up to 33% in the group of patients under 6 years. To investigate whether growth outcomes were influenced by the age of start of the treatment, patients were divided into two groups, those who started the treatment before the age of 6 years and those who started afterwards. Final height was $161,38 \pm 6,31$ cm in the first group and $157,96 \pm 7,11$ cm in the second.

Conclusion: Treatment with gonadotropin-releasing hormone analogues of central precocious puberty patients has a positive influence over the height gain and growth forecast.

Keywords: Central precocious puberty, gonadotropin-releasing hormone analogues, triptorelin, auxological characteristics.

ABREVIATURAS EMPLEADAS

ABREVIATURA	SIGNIFICADO
PPC	Pubertad precoz central
PPP	Pubertad precoz periférica
GnRH	Hormona liberadora de gonadotropina
GH	Hormona de crecimiento
HHG	Hipotálamo-hipófiso-gonadal
SHBG	Proteína transportadora de los esteroides sexuales
FSH	Hormona foliculoestimulante
LH	Hormona luteinizante
HbA1	Hemoglobina glicosilada
IMC	Índice de masa corporal
RM	Resonancia magnética
TF	Talla final
TH	Talla genética
PC	Pronóstico de crecimiento
VC	Velocidad de crecimiento
EC	Edad cronológica
EO	Edad ósea
P	Valor de significación
N	Número de pacientes
DE	Desviaciones estándar

INTRODUCCIÓN

La pubertad representa un complejo proceso biológico del desarrollo sexual del ser humano mediante el cual se obtienen los caracteres sexuales secundarios, así como la capacidad reproductiva. Este proceso, puede verse alterado por múltiples factores, entre los que encontramos factores nutricionales, genéticos, medioambientales o socioeconómicos (1).

Esta fase se inicia debido a una secuencia de cambios madurativos que son regulados por factores hormonales y neuroendocrinos, que a su vez se ven influenciados por marcadores genéticos así como por cambios ambientales (factores nutricionales y socioeconómicos, luz, altitud, disruptores endocrinos...).

El eje HHG (hipotálamo-hipófiso-gonadal) se activa durante la vida fetal, en torno a la mitad de la gestación. Posteriormente es inhibido por el feedback negativo generado por las hormonas placentarias. Por tanto, al nacimiento, las gonadotropinas séricas se encuentran en niveles mínimos. Tras la supresión de los esteroides placentarios tras el nacimiento, alrededor de la semana de vida, se produce una reactivación del eje HHG, originando lo que se conoce como mini-pubertad. Durante esta etapa, que tiene una duración aproximada entre 6 y 12 meses de vida, se produce un ascenso de las gonadotropinas, con un predominio de FSH (hormona foliculoestimulante) en las niñas y LH (hormona luteinizante) en niños. Este incremento de gonadotropinas condicionará en las niñas un aumento oscilante de estradiol que a su vez podrá producir una telarquia autolimitada del lactante. De manera similar, en los varones, el mencionado incremento de gonadotropinas propiciará una elevación en la secreción de testosterona y por ende, un aumento del tamaño peneano y testicular.

Este aumento de los caracteres sexuales secundarios no es muy acusado debido a la paralela elevación de los niveles de SHBG (proteína transportadora de los esteroides sexuales) que limita la actividad biológica de la testosterona. Una vez finalizada la mini-pubertad, el eje HHG pasará a permanecer quiescente a consecuencia de una supresión en la secreción de GnRH (hormona liberadora de gonadotropina), hasta el momento de la pubertad. Una vez llegada la mencionada pubertad, se producirá un aumento de la secreción episódica de GnRH, que secundariamente provocará una secreción pulsátil de LH y FSH, inicialmente durante la noche y posteriormente a lo largo de todo el día. Los mecanismos que desencadenan y controlan la secreción de GnRH no son del todo conocidos, pero parecen estar influenciados por un balance entre neurotransmisores inhibidores y estimuladores (GABA, serotonina, acetilcolina, catecolaminas, péptidos, prostaglandinas...).

El inicio de la pubertad viene definido clínicamente por la aparición del botón mamario o telarquía en la mujer y el aumento del volumen testicular en el varón (estadio II de escala Tanner). Los límites de edad establecidos en la actualidad se basan en criterios estadísticos, estimándose normal alcanzar un estadio Tanner II en un intervalo de edad comprendido entre la edad media poblacional menos 1,96 veces la desviación estándar y la edad media más 1,96 veces la desviación estándar (2,3). Varios estudios transversales realizados en los años 60 determinaron que el rango de edad de inicio puberal normal, aquella edad en la que el 95% de la población estudiada adquiriría el estadio Tanner II, era entre 8 y 13 años en niñas y entre 9 años y los 14 años en niños. Por tanto, en función de estos resultados, entendemos como pubertad precoz la manifestación de caracteres sexuales antes de los 8 años en mujeres y antes de los 9 años en varones, acompañada de un adelanto en la edad ósea así como una aceleración en la velocidad de crecimiento (4) (5).

En la última década, a raíz de un estudio transversal americano, los límites de edad que definen la pubertad precoz han sido cuestionados. En dicho estudio, se postula un inicio puberal más precoz, particularmente en las niñas afroamericanas. Sin embargo, dados los errores metodológicos del estudio, junto con la imposibilidad de corroborar dichos hallazgos en estudios de similares características realizados en Europa, la comunidad científica internacional ha optado por no modificar los límites de edad ya establecidos (6).

Tradicionalmente, la pubertad precoz se ha subdividido en dos categorías en función al origen del incremento de los esteroides sexuales (responsables de la aparición y desarrollo de los caracteres sexuales secundarios):

- Pubertad precoz central (PPC) o dependiente de gonadotropinas: en este tipo de pubertad precoz el incremento de los esteroides sexuales viene determinado por una reactivación precoz del eje hipotálamo hipofiso gonadal y por ende, siempre será isosexual.
- Pubertad precoz periférica (PPP) o independiente de gonadotropinas: Se caracteriza por un incremento primario de los esteroides sexuales sin una activación previa del eje HHG. Por tanto, en función al esteroide sexual aumentado (estrógeno o andrógeno) y el sexo del paciente, los caracteres sexuales desarrollados podrán ser isosexuales o contrasexuales.

Algunos autores consideran la inclusión de una tercera categoría a la clasificación, la conocida como pubertad precoz mixta o combinada. La pubertad precoz mixta está

originada por una reactivación precoz del eje HHG secundaria a una exposición prolongada de esteroides sexuales en contexto de una pubertad precoz periférica.

En cuanto a la epidemiología de la enfermedad, existe poca literatura científica avalada mediante estudios poblacionales. Se estima que la incidencia en niñas americanas varía entre 1:5000 y 1:10000, mientras que en nuestro medio la incidencia es de 11 casos por millón de personas en riesgo al año, y en niños de 1 caso por millón al año (7). De dichos casos, se estima que aproximadamente el 98-99% corresponden a casos de pubertad precoz central y el 1-2% restante a pubertades precoces periféricas. Según los registros nacionales de Dinamarca, la prevalencia de pubertad precoz en dicho país, se estima en 20 niñas por cada 10000 y 1-2 niños por cada 10000. Por tanto, según los registros daneses, la prevalencia de esta enfermedad tiene un evidente predominio femenino, con un ratio de 15-20:1 (8).

En lo referente a la etiología de la pubertad precoz central, existen descritas múltiples causas a día de hoy. En el sexo femenino, hasta el 90% de los casos presentan formas idiopáticas, mientras que en los varones hasta un 70% es atribuible a causas orgánicas. Son múltiples las alteraciones del sistema nervioso central capaces de producir una PPC. Entre dichas causas se pueden encontrar tumores (hamartoma hipotalámico, craneofaringioma, astrocitoma, glioma, pinealoma, neuroblastoma, adenoma, ependimoma...), lesiones quísticas, hidrocefalia, mielomeningocele, infecciones (meningitis, abscesos o encefalitis), irradiación craneal, lesiones vasculares o determinados síndromes, como puedan ser la neurofibromatosis tipo I o el síndrome de Beuren-Williams, tal y como se puede observar en la tabla 1.

A día de hoy, se desconoce el mecanismo exacto mediante el cual una alteración intracraneal es capaz de producir una activación prematura de la pubertad. Se teoriza que ciertas alteraciones a nivel endocraneal puedan producir un efecto mecánico que altere la inhibición de las neuronas liberadoras de GnRH. Además, dependiendo del tipo de lesión producida, se cree que pueda favorecer el predominio de un tipo celular capaz de secretar cierto tipo de sustancias mediante las cuales se produzca una activación en la secreción de gonadotropinas (9).

Idiopática	Esporádica Familiar Adopción internacional
Genética	KISS1 KISS1R MKRN3

Asociado a síndromes	Síndrome Beuren-Williams Síndrome Russel-Silver Síndrome Cohen Neurofibromatosis tipo I
Alteraciones del SNC	Tumores: <ul style="list-style-type: none"> • Hamartoma hipotalámico • Craneofaringioma • Otros: glioma, astrocitoma, pinealoma, endimoma, etc. Malformaciones: <ul style="list-style-type: none"> • Lesiones quísticas • Hidrocefalia • Mielomeningocele • Lesiones vasculares Post infección: <ul style="list-style-type: none"> • Meningitis • Abscesos • Encefalitis Postraumática Post radioterapia Encefalopatía epiléptica

Tabla 1. Clasificación etiológica de la pubertad precoz central. Siglas: SNC (sistema nervioso central).

En los últimos años se ha evidenciado un incremento de casos de pubertad precoz central en los países desarrollados a causa de las adopciones internacionales provenientes de países en vías de desarrollo. Los niños adoptados internacionalmente parecen tener un riesgo aumentado para el desarrollo de PPC. A pesar de que las causas no son del todo conocidas, se teoriza que el aumento en la adiposidad que se produce tras la adopción, precedido por la deprivación nutricional a la que generalmente se ven sometidos en sus países natales en los primeros estadios de la vida, pudiera actuar como trigger del eje hipotálamo hipofiso gonadal, produciendo una activación del mismo (10). Además, el estrés crónico padecido durante la infancia, junto con la exposición temprana a disruptores endocrinos, como químicos estrogénicos y antiandrogénicos, pueden afectar igualmente al inicio y desarrollo precoz de la pubertad en estos niños (11).

Gracias a los avances genéticos realizados en los últimos años, y en gran parte a la secuenciación del exoma completo, se han logrado identificar varias mutaciones genéticas asociadas con el desarrollo de determinados casos de PPC. Entre las mutaciones más conocidas hoy día se encuentran la activación en el gen de la kisspeptina, KISS1 (1q32.1), y su receptor, KISS1R (19p13.3), así como la inactivación del gen MKRN3 (15q11.2). Las kisspeptinas son un grupo de péptidos secretados por neuronas de los núcleos anteroventral y arcuato del hipotálamo, cuya su función radica en estimular la secreción de GnRH, por lo que son consideradas uno de los principales responsables de la activación del eje HHG (12). Por otro lado, el gen MKRN3, localizado en la región crítica del síndrome de Prader-Willi, codifica para una proteína que interviene en la ubiquitinación de proteínas, y aunque las mutaciones en dicho gen se han relacionado con una reactivación precoz de GnRH, su función exacta es aún desconocida (13).

Independientemente de la etiopatogenia de la pubertad precoz, el adelanto puberal genera una serie de riesgos potenciales. La consecuencia más evidente asociada a la pubertad precoz central es la pérdida de talla final. El desarrollo precoz puberal acarrea una aceleración en el ritmo de crecimiento, provocando que inicialmente aquellos sujetos afectos presenten una talla superior a la de sus coetáneos. Sin embargo, el cierre precoz de los cartílagos de crecimiento provocará una detención temprana del crecimiento y por ende la ya mencionada pérdida de talla final. Esta pérdida de talla final vendrá determinada en gran parte por la edad de inicio de la pubertad, la velocidad de progresión y tiempo de evolución de la misma, así como por la edad ósea y múltiples factores a día de hoy desconocidos. Se debe tener en cuenta que diversos pacientes, bien por una patología de base, bien por circunstancias desconocidas ya tendrán una predisposición o un condicionante para presentar una talla final restringida, como son por ejemplo aquellos recién nacidos pequeños para la edad gestacional, síndromes asociados a talla baja, deficiencias asociadas de hormona de crecimiento (GH) o aquellos que simplemente ya tenían una talla baja en el momento del diagnóstico. En diversas series históricas de casos no tratados de PPC se ha constatado una talla final en niñas que oscila entre 151 y 153 cm y en niños entre 153 y 159 cm (14).

Además, algunos estudios sugieren que, a largo plazo, la mayor exposición a esteroides sexuales sobrellevada por los pacientes con pubertad precoz, podría relacionarse con un riesgo aumentado para padecer cierto tipo de neoplasias, como el cáncer de mama y ovárico en mujeres y el cáncer testicular y prostático en varones (15).

Asimismo, durante la edad adulta, algunos estudios han evidenciado que aquellos pacientes con antecedente de pubertad precoz presentan un peor lipidograma, mayores cifras de hemoglobina glicosilada (HbA1), mayores cifras de presión arterial y mayor IMC (índice de masa corporal). En consecuencia, poseen un riesgo superior a la población general a padecer hipertensión arterial, diabetes mellitus y enfermedades cardiovasculares, con el consiguiente aumento de morbimortalidad que ello conlleva (16).

Por otro lado, la pubertad implica mucho más que meros cambios hormonales y orgánicos. La pubertad es un periodo de la vida en la que el individuo se desarrolla social y emocionalmente, por lo que cualquier alteración durante esta época puede condicionar unas consecuencias a nivel psicosocial y conductual. A pesar de ser una materia poco estudiada y pocas veces tenida en cuenta, las consecuencias psicosociales con mayor frecuencia descritas en el contexto de la pubertad precoz son el estrés ante los veloces cambios que confiere la pubertad, el aislamiento y rechazo por parte de los compañeros, la depresión, las conductas antisociales o el abuso del alcohol u otras drogas (17). También pueden mostrar un aumento de libido que a su vez puede desencadenar conductas sexuales inadecuadas, conductas masturbatorias o incluso un inicio anticipado de las relaciones sexuales (18).

Por tanto, ante todo lo anteriormente descrito es primordial un diagnóstico y tratamiento precoz de esta entidad. Por ello, ante una clínica sugestiva de pubertad precoz (aparición de caracteres sexuales secundarios a una edad más temprana de los 8 años en niñas y los 9 años en niños, junto con una aceleración de la velocidad de crecimiento) se deben solicitar aquellas pruebas complementarias que permitan realizar un diagnóstico diferencial entre PPP, PPC y variantes de la normalidad.

Para ello, resulta esencial la determinación en suero de las gonadotropinas, principalmente LH, de manera basal y tras estímulo con un análogo de GnRH (test de GnRH). Mediante esta prueba, en los casos de PPC, se observa un patrón de respuesta puberal, esto es, un incremento tanto de LH como de FSH, con un claro predominio de la primera sobre la segunda, mientras que en aquellos pacientes con PPP objetivaremos una secreción LH/FSH inhibida. El dilema surge a la hora de determinar qué valor pico de LH considerar como diagnóstico de pubertad precoz central, ya que se ha visto gran variabilidad en los diferentes estudios realizados, oscilando este valor umbral entre 3,3 y 15 U/L en función al inmunoanálisis empleado. Actualmente se acepta como punto de corte internacionalmente un valor de 5 U/L (19,20). Conforme se han ido desarrollando nuevas técnicas de laboratorio que

cuentan con una mayor sensibilidad y especificidad, se ha sugerido la posibilidad de determinar únicamente la LH como marcador diagnóstico, evitando de esta manera realizar pruebas más complejas e invasivas como son los test de estimulación. A pesar de todo, numerosos estudios han evidenciado que los diferentes valores de corte de LH propuestos condicionan una gran variabilidad en cuanto a sensibilidad y especificidad, por lo que deberían interpretarse con mesura (21–23).

En cuanto a las pruebas de imagen en esta patología, cuentan con un papel crucial. En las últimas guías clínicas, se recomienda la realización de resonancia magnética (RM) craneal en todos los niños con PPC y en aquellas niñas con desarrollo de los caracteres sexuales secundarios antes de los 6 años, dada la mayor tasa de lesiones intracraneales en estos grupos de pacientes. En las niñas con debut de la PPC a partir de los 6 años, existe un debate acerca de la rentabilidad de realización o no realización de RM craneal para despistaje de lesiones intracraneales. En un meta-análisis se ha observado que la prevalencia de lesiones intracraneales era del 3% entre las niñas que presentaban PCC a partir de los 6 años de edad, comparado con un 25% en aquellas con debut previo a los 6 años (24).

Se han propuesto diversos factores predictores de patología intracraneal como son el inicio de signos puberales a una edad precoz y/o los valores basales elevados de LH o estradiol (25,26). A pesar de todo, dada la gran variabilidad que ofrecen estos indicadores, diversos autores recomiendan la realización de RM craneal en todas las niñas con PCC (27).

A diferencia de lo sucedido con la indicación de resonancia magnética craneal, la comunidad científica parece no tener incertidumbre acerca de la conveniencia de realizar una ecografía pélvica en todos aquellos casos en los que se sospeche pubertad precoz. Esta técnica de imagen permite por un lado descartar patología causante de pubertad precoz periférica (quistes o tumores ováricos), especialmente en aquellos casos en los que haya una significativa elevación de los niveles de estrógenos, y por otro evidenciar aquellos signos de impregnación estrogénica (28,29). Por ende, es una técnica no invasiva, de gran accesibilidad y que brinda gran utilidad a la hora de realizar un diagnóstico diferencial inicial entre pubertad precoz y todas aquellas variantes de la normalidad como pueda ser la telarquia precoz aislada. Las variables que han demostrado un mayor rendimiento diagnóstico para la pubertad precoz han sido la medición del tamaño y volumen ovárico, el tamaño y volumen uterino y la relación entre el fundus y el cérvix. A pesar de la concordancia que existe en cuanto a la aceptación de estas variables diagnósticas, no existe un consenso en

cuanto a los puntos de corte de las mismas. Generalmente, se aceptan como criterios puberales un volumen ovárico entre 1 y 3 ml, un tamaño uterino mayor a 3,1 cm en niñas menores de 6 años y mayor de 3,8 cm en mayores de 6 años, una relación fundus/cérvix superior a 1 o la presencia de línea endometrial (30–32).

Otra prueba de imagen que oferta gran utilidad en la PPC es la radiografía de carpo de la mano no dominante. Como se comentó anteriormente, en los casos de pubertad precoz existe una aceleración de la edad ósea, por lo que la determinación de la misma es una herramienta de gran valía para el diagnóstico. Para ello, se emplea generalmente el atlas de Greulich y Pyle. Posteriormente, mediante el método de Bayley y Pinneau, se determina el pronóstico de talla, usando como base la edad ósea determinada anteriormente mediante el atlas. El inconveniente de esta técnica es que en varios estudios han evidenciado que la precisión del método Bayley y Pinneau es generalmente baja, con tendencia a la sobreestimación del pronóstico de talla, observándose diferencias finales entre la talla estimada y real de hasta 6 cm (33,34), especialmente en los casos de pubertades precoces o adelantadas.

En lo concerniente al tratamiento de la PPC, no ha variado desde mediados de los años 80, siendo los análogos de hormona liberadora de gonadotropina el tratamiento de elección para la misma. Los agonistas GnRH actúan estimulando de manera continuada las células gonadotropas hipofisarias, lo que conduce a una desensibilización de las mismas y una disminución en la secreción de LH y FSH. La eficacia del tratamiento consiste en mantener unos niveles constantes del fármaco, motivo por el cual se emplean presentaciones depot que deben administrarse cada 28 días, mejorando de esta manera el cumplimiento. Su empleo pretende lograr una regresión, detención o estabilización del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, así como conservar o mejorar el potencial de crecimiento y en menor medida, eludir las consecuencias conductuales y psicosociales que conlleva una pubertad precoz.

La indicación de tratamiento se establece de manera individualizada ya que no existe ningún consenso internacional. Para ello, deberán contemplarse diversos factores como la talla genética del paciente, el pronóstico de crecimiento, edad ósea, rapidez de progresión de los caracteres sexuales, repercusión psicológica y conductual...

A día de hoy no se dispone de ensayos clínicos aleatorizados a largo plazo realizados sobre la efectividad del tratamiento con análogos de GnRH en pacientes con pubertad precoz, ya que no sería ético ofrecer placebo a un grupo de pacientes,

por meros motivos científicos, cuando existe una opción terapéutica aprobada y efectiva para dicha patología.

A pesar de ello, los resultados en cuanto a talla final han podido ser evaluados o estimados en diversos estudios gracias al análisis comparativo entre la talla adulta final tras el tratamiento frente la talla predicha previa al tratamiento. En un meta-análisis realizado sobre 400 niñas tratadas, se observó que la talla adulta final media fue de 160cm, con una ganancia media sobre la talla pronosticada que oscilaba entre los 3 y 10 cm (14).

Está descrito en la literatura que existe un conjunto de pacientes con una forma de PPC lentamente progresiva, los cuales adquieren una talla adulta conforme a su talla genética sin requerir la intervención de los análogos de GnRH (35). Se recomienda antes de plantear un tratamiento en los pacientes con PPC identificar este subgrupo de pacientes de aquellos de los que si obtendrían un potencial beneficio del tratamiento con análogos. De ahí que se sugiera previo al inicio del tratamiento un periodo de observación de unos 4-6 meses tras el diagnóstico, excepto en aquellos casos en los que la pubertad esté significativamente avanzada (estadio Tanner >II) al diagnóstico. Paradójicamente, esta recomendación de dilatar el inicio del tratamiento iría en contra de los hallazgos realizados por varios estudios, en los que se ha observado que la ganancia estatural es inversamente proporcional a la edad en la cual se inicia la terapia. De esta manera, la ganancia estatural sería superior en el grupo de niñas en las que se inicie el tratamiento a una edad inferior a los 6 años (36). En aquellas tratadas entre los 6 y 8 años tendrían un resultado variable (37). Por último, en las pacientes tratadas a partir de los 8 años no se ha observado ningún tipo de ganancia estatural (38,39).

En cuanto a la monitorización del tratamiento, actualmente no existe ningún método fiable que permita monitorizar el estado de supresión del eje HHG (40). Existe en la comunidad científica un consenso acerca de la utilidad del empleo de criterios auxológicos como la velocidad de crecimiento, edad ósea o estadio Tanner para la evaluación de la eficacia del tratamiento (41). Sin embargo, no se ha logrado llegar a una unanimidad sobre el uso y necesidad de marcadores bioquímicos para tal fin. Se postuló el empleo del marcador LH ultrasensible para la monitorización de la supresión del eje HHG durante el tratamiento, dada su utilidad en el diagnóstico de la PPC. Sin embargo, diversos estudios constataron como los marcadores LH ultrasensibles frecuentemente permanecían en rango puberal durante el tratamiento, a pesar de una correcta supresión del eje, proporcionando de esta manera un factor de confusión (42).

Por ende, dado la escasa evidencia sobre correlación clínica con los marcadores bioquímicos de los que se dispone actualmente, no se recomienda la extracción de marcadores bioquímicos rutinarios en los pacientes con PPC en tratamiento con análogos de GnRH.

Al igual que sucede con el inicio del tratamiento, el momento óptimo para suspenderlo y darlo por finalizado no se ha establecido de manera consensuada. Generalmente, se trata de suspenderlo a una edad que permita a los niños afectos de PPC sincronizar la pubertad con la de sus compañeros y en la que el pronóstico de talla no sea inferior respecto al de inicio del tratamiento. Por ello, habitualmente se suelen suspender entorno a los 10 – 11 años de edad cronológica, aunque deberá tenerse igualmente en cuenta la edad ósea. Algunos autores han evidenciado los mejores resultados auxológicos con la retirada del tratamiento a los 12-12,5 años de edad ósea en niñas y 13-13,5 en niños (43). Debe tenerse en cuenta que tras la suspensión del tratamiento se produce un crecimiento residual que influye significativamente en la talla final, por lo que la retirada del tratamiento a una edad superior a 11 años de edad cronológica y/o superior a los 12,5 años de edad ósea en niñas podría influir negativamente en las expectativas de talla adulta al limitar el citado crecimiento residual.

En lo relativo a los efectos secundarios asociados a los análogos de GnRH, son generalmente escasos, facilitando de este modo una adecuada tolerancia y adherencia al tratamiento. Entre los efectos secundarios más prevalentes están la cefalea, aparición de exantemas, malestar gastrointestinal o sintomatología menopáusica (cambios de humor, calor, rubefacción facial...) (36). También se han observado complicaciones locales secundarias a la vía de administración del fármaco, como son los abscesos estériles que pueden derivar en una menor efectividad del medicamento. Generalmente, estos efectos secundarios son transitorios y se resuelven de manera espontánea.

Tras la primera administración de análogos de GnRH, en determinadas pacientes, especialmente aquellas con un desarrollo puberal avanzado se han descrito casos de sangrado vaginal, atribuible al incremento transitorio inicial de estradiol.

Por otro lado, en múltiples ocasiones se ha ligado el uso de análogos a la ganancia ponderal, existiendo un gran debate en la comunidad científica. Existen datos discrepantes en la literatura, con trabajos en los que se ha objetivado un aumento ponderal tras el tratamiento, si bien es cierto que también los hay que no han

objetivado cambios en lo referente al IMC o incluso algún estudio en el que han hallado un descenso del mismo (44–46).

Otro debate en cuanto al uso de los mismos es la preocupación acerca de que su empleo pudiera ocasionar osteoporosis en los pacientes, al disminuir la síntesis de esteroides sexuales. Como es bien sabido, los estrógenos actúan inhibiendo la actividad de los osteoclastos y aumentando la apoptosis de los mismos. Además, producen un aumento en la diferenciación de los osteoblastos y la formación ósea mediante la inhibición de la excreción de esclerostina por parte de los osteocitos. Por tanto, al disminuir los estrógenos se produce una estimulación del gen SOST, expresado en los osteocitos, provocando una disminución de la masa ósea (47). Los estudios realizados hasta el día de hoy han evidenciado que tal y como se hipotetizaba, durante el tratamiento con análogos se produce una osteopenia u osteoporosis transitoria, reversible una vez finalizado el tratamiento, que permite lograr en la edad adulta una masa ósea sin alteraciones (48).

Otro tema de controversia latente, es la preocupación acerca de las consecuencias que pudiera acarrear el tratamiento sobre la capacidad reproductora de aquellos niños y niñas afectos de pubertad precoz. Los datos recogidos a través de diversos estudios a nivel internacional coinciden en que el tratamiento con análogos no incide de manera negativa sobre la capacidad reproductiva. Una vez suspendido el tratamiento, se ha observado un tiempo medio variable, desde los 2 meses hasta los 61, en los que puede aparecer la menarquia (49).

OBJETIVOS

El objetivo general del trabajo es el siguiente:

- Evaluar la respuesta auxológica al tratamiento con análogos de GnRH en las pacientes afectas de PPC.

Como objetivos específicos, el estudio pretende:

- Valorar la presencia o ausencia de realización de resonancia magnética cerebral como parte del proceso diagnóstico de la PPC.
- Determinar la edad media de cese del tratamiento con análogos de GnRH, así como el tiempo medio permanecido bajo tratamiento.
- Evaluar el tiempo transcurrido desde el cese del tratamiento con análogos de GnRH hasta la presentación de la menarquia.
- Comprobar si un inicio precoz del tratamiento podría influir sobre la respuesta estatural.

MATERIAL Y MÉTODOS

SUJETOS

Estudio observacional en el que se revisaron de manera retrospectiva las historias clínicas de 45 pacientes de sexo femenino con diagnóstico de pubertad precoz central, atendidas entre 2000 y 2019 en consultas externas de Endocrinología Pediátrica del Hospital Infantil Miguel Servet de Zaragoza.

Inicialmente se revisaron las historias clínicas de todos aquellos pacientes seguidos en las consultas de Endocrinología Pediátrica con diagnóstico de pubertad precoz, siendo un total de 139 pacientes.

Entre los criterios de inclusión que se estimaron para el diagnóstico de pubertad precoz fueron los siguientes:

- a) Sexo femenino.
- b) Cumplir los siguientes criterios diagnósticos de PPC:
 - Desarrollo mamario objetivado en consulta con estadio Tanner II o superior.
 - Edad cronológica inferior a 8 años.
 - Edad ósea avanzada al menos un año respecto a la edad cronológica.
 - Patrón de respuesta puberal tras el test de estimulación con un análogo de GnRH (considerando punto de corte de LH >5 UI/L).
- c) Haber recibido tratamiento con análogos de GnRH durante un periodo no inferior de 2 años.

Posteriormente, una vez establecidos los criterios de inclusión, determinamos como criterios de exclusión los siguientes ítems:

- a) Sexo masculino (18).
- b) Pubertad precoz de tipo no central (3).
- c) No haber recibido tratamiento con análogos de GnRH (24).
- d) Haber recibido tratamiento combinado de análogos de GnRH junto con hormona de crecimiento (4).
- e) Continuar en tratamiento con análogos de GnRH en el momento del estudio (14).
- f) Haber recibido tratamiento con análogos de GnRH durante un tiempo inferior a 2 años (10)

- g) Falta de cumplimiento del tratamiento con análogos de GnRH o modificación de la pauta establecida por el facultativo (9).
- h) Pérdida de seguimiento una vez finalizado el tratamiento con análogos de GnRH (12).

Por tanto, finalmente, una vez excluidos los 94 pacientes afectos de pubertad precoz que no cumplían los criterios citados del trabajo, se dispuso de una muestra total de 45 pacientes para realizar el estudio.

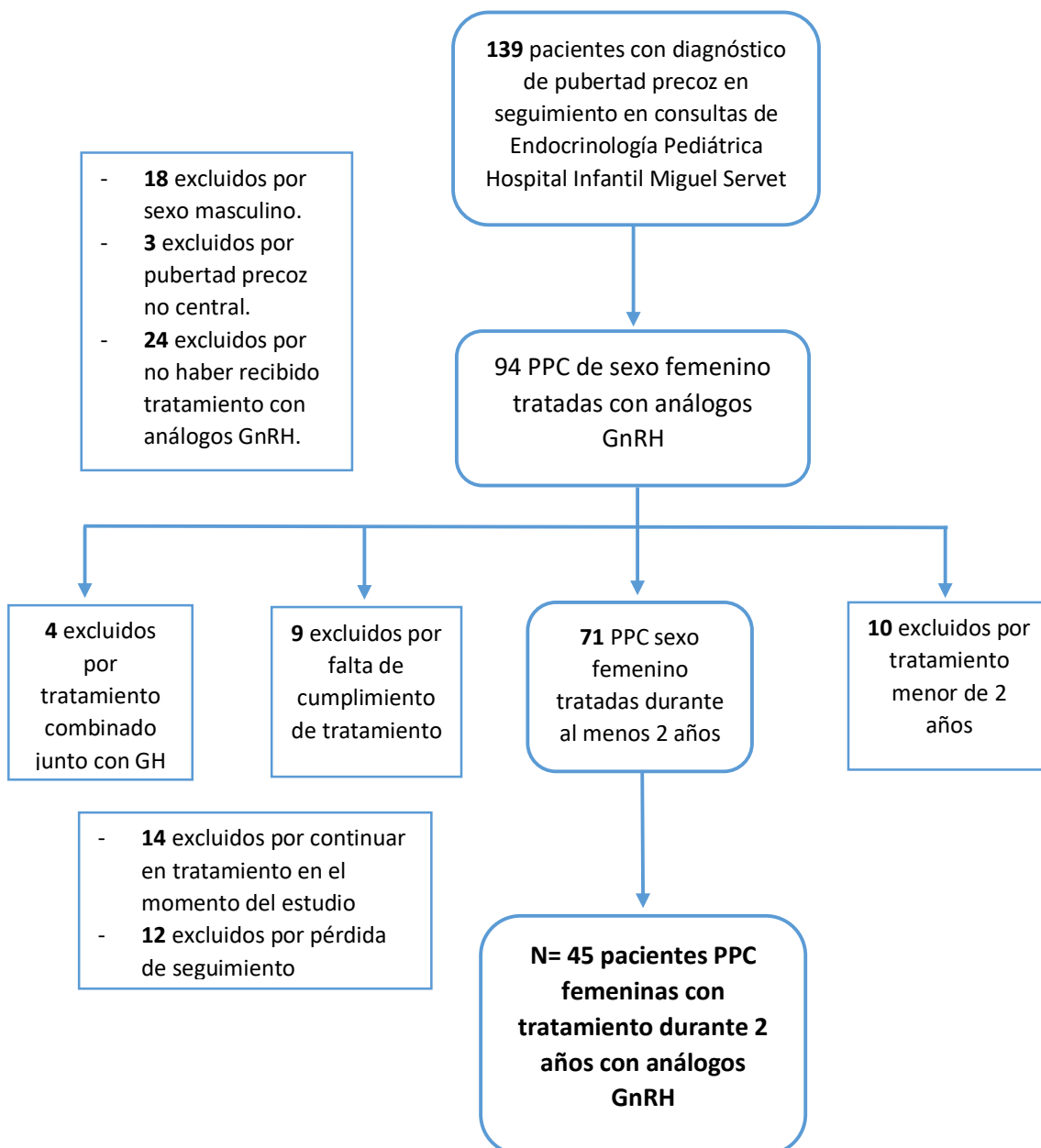


Diagrama de selección de los pacientes del estudio. Siglas: PPC (pubertad precoz central), GnRH (hormona liberadora de gonadotropina).

MÉTODOS

En el presente trabajo se analizaron de manera retrospectiva los datos auxológicos, sociodemográficos, antropométricos y radiológicos que constaban en las historias clínicas de las pacientes con PPC seleccionadas. Todas las pacientes fueron tratadas durante al menos dos años con análogos de GnRH, específicamente, triptorelina (Decapeptyl® depot) mediante administración intramuscular cada 28 días, a una dosis de 75-100 µg/kg. Para la realización del trabajo se recogieron aquellos datos de interés, correspondientes a seis visitas realizadas en la consulta: primera consulta en la cual se realizó el diagnóstico de PPC (visita 1), inició de tratamiento con análogos de GnRH (visita 2), un año tras el inicio del tratamiento (visita 3), dos años tras el inicio del tratamiento (visita 4), finalización del tratamiento (visita 5) y última consulta una vez retirada la terapia y habiendo presentado la menarquia (visita 6). Los datos recogidos en cada una de las visitas en la consulta de Endocrinología Pediátrica, en orden cronológico, se detallan a continuación:

1. Momento del diagnóstico (visita 1):

- Anamnesis:
 - Datos perinatales: peso y longitud de recién nacida.
 - Talla materna y paterna.
 - Talla genética.
 - Edad de menarquia materna.
 - Antecedentes de pubertad precoz familiar.
 - ¿Adopción?
- Datos antropométricos:
 - Peso.
 - Talla.
 - IMC.
- Edad cronológica y edad ósea.
- Pronóstico de crecimiento.
- Estadio puberal.
- Pruebas complementarias:
 - Ecografía pélvica.
 - Resonancia magnética.
 - Estudio hormonal:
 - LH y FSH basal.
 - Estradiol.
 - LH y FSH tras estímulo.

2. Inicio del tratamiento con análogos de GnRH (visita 2):

- Datos antropométricos:
 - Peso.
 - Talla.
 - IMC.
- Edad cronológica y edad ósea.
- Pronóstico de crecimiento.

3. Primer año de tratamiento (visita 3):

- Datos antropométricos:
 - Peso.
 - Talla.
 - IMC.
- Edad cronológica.
- Velocidad de crecimiento.

4. Segundo año de tratamiento (visita 4):

- Datos antropométricos:
 - Peso.
 - Talla.
 - IMC.
- Edad cronológica.
- Velocidad de crecimiento.

5. Cese del tratamiento (visita 5):

- Datos antropométricos:
 - Peso.
 - Talla.
 - IMC.
- Edad cronológica y edad ósea.
- Pronóstico de crecimiento.
- Tiempo transcurrido de tratamiento.

6. Última consulta (visita 6):

- Datos antropométricos:
 - Peso.
 - Talla.
 - IMC.
- Edad cronológica.
- Tiempo transcurrido desde cese de tratamiento hasta menarquia.

Todas las pacientes fueron sometidas a un test de estimulación con LHRH (test de LUFORAN®), y se determinaron los niveles de LH y FSH basales, a los 20, 30 y 60 para realizar el diagnóstico de PPC. Los valores fueron analizados mediante inmunoanálisis y expresados en mUI/mL. Asimismo, se determinaron los niveles de 17β -estradiol séricos mediante inmunoanálisis y se cuantificaron en pg/mL.

El estadio puberal de las pacientes (pubarquia y telarquia) se determinó de acuerdo a la escala de Marshall y Tanner en función a la exploración física realiza en la consulta por un facultativo.

La talla genética, al tratarse de pacientes femeninas, se calculó mediante la resta de 6,5 al resultado de la media entre la talla materna y paterna.

La talla fue cuantificada en centímetros (cm) mediante un estadiómetro Harpenden con una sensibilidad de 0.1 cm, mientras el peso corporal fue determinado en kilogramos (kg) con una sensibilidad de 0.1 kg.

El IMC se calculó dividiendo los kilogramos de peso por el cuadrado de la estatura en metros ($IMC = \text{peso [kg]} / \text{estatura [m}^2\text{]}$).

Se calcularon asimismo las desviaciones estándar para la edad cronológica de los ítems anteriormente mencionados (peso, talla e IMC) empleando los Estudios Españoles de Crecimiento 2010 realizados por Carrascosa et al (50). La velocidad de crecimiento al primer y segundo año de tratamiento fueron determinadas mediante las curvas y tablas de crecimiento (estudios longitudinal y transversal) de Sobradillo et al del año 2002.

La edad ósea se calculó mediante el método Greulich y Pyle empleando radiografías del carpo de la mano no dominante y el pronóstico de crecimiento mediante el método Bayley-Pinneau.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis de los datos fue realizado mediante el paquete estadístico IBM SPSS Statistics versión 24 (IBM Co., Armonk, NY, USA).

Para la valoración de los resultados, inicialmente se realizó un estudio estadístico descriptivo, calculándose para ello las medidas centrales y de dispersión (media aritmética, valor mínimo y máximo y desviación estándar) en el caso de las variables cuantitativas y la frecuencia absoluta y relativa en el caso de las variables cualitativas.

Asimismo, para el análisis inferencial se empleó el test estadístico t-Student para datos apareados, una vez comprobada la distribución normal de la variable cuantitativa mediante el test de Kolmogorov-Smirnov.

Se consideraron como resultados estadísticamente significativos los valores de $P < 0,05$.

Para determinar la posible influencia de la edad de inicio del tratamiento sobre la respuesta auxológica, se subdividió posteriormente la muestra en dos grupos, basándose en función de si habían iniciado el tratamiento previo a los 6 años de edad cronológica o entre los 6 y 8 años.

RESULTADOS

En el presente estudio se revisaron las historias clínicas de una serie de 45 pacientes de sexo femenino con diagnóstico de pubertad precoz central confirmada y tratada con análogos de GnRH durante un tiempo mínimo de dos años.

En la primera visita, tal y como refleja la tabla 2, se puede observar que la media de peso y longitud al nacimiento de las pacientes fue de 3060 gramos (0,31 DE) y 48,50 cm (0,02 DE) respectivamente.

En determinadas pacientes, al tratarse de adopciones internacionales, no se pudieron obtener datos perinatales o antecedentes familiares.

	N	Media	DE	Mínimo	Máximo
Peso nacimiento (kg)	30	3,06	0,53	1,4	4,08
Peso nacimiento (DE)	30	0,31	1,23	-3,32	2,91
Longitud nacimiento (cm)	30	48,50	2,37	39	52
Longitud nacimiento (DE)	30	0,02	1,00	-3,27	1,98
Talla madre (cm)	32	161,30	6,13	150	173
Talla madre (DE)	32	-0,43	0,97	-2,21	1,42
Talla padre (cm)	32	173,27	6,29	161,7	186
Talla padre (DE)	32	-0,54	1,02	-2,42	1,52
Talla genética (cm)	32	160,78	5,16	150,3	169,5
Talla genética (DE)	31	-0,54	0,87	-2,31	0,9
Menarquia materna (años)	30	12,05	1,39	9,5	16

Tabla 2. Datos perinatales y antecedentes familiares de las pacientes en la primera visita. Siglas: n (número de pacientes), DE (desviaciones estándar).

Merece la pena reseñar que la talla genética estimada de las pacientes fue de 160,78 cm (-0,54 DE).

En la serie de pacientes estudiadas, el 31,1% eran adoptadas, lo que suponía una frecuencia de 14 niñas (Figura 1).

En lo referente a los continentes de procedencia, por orden de frecuencia, 5 niñas eran de origen asiático, 4 latinoamericanas, 3 europeas y 2 africanas.

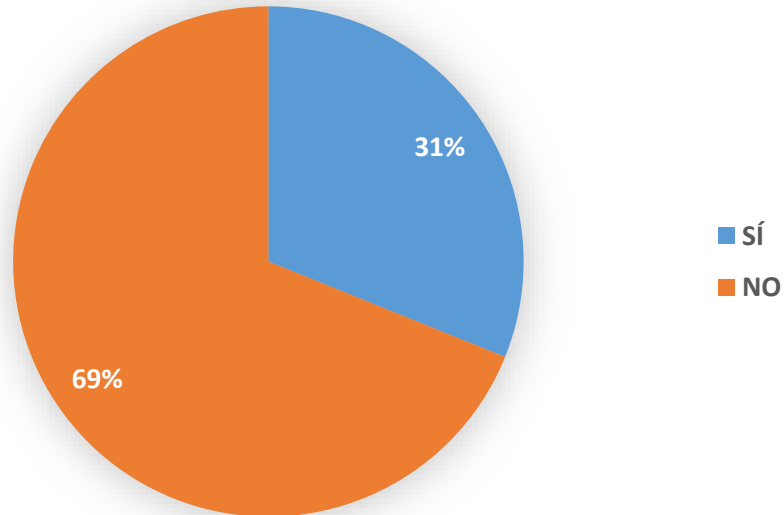


Figura 1. *Pacientes adoptadas*

En cuanto a los antecedentes de pubertad precoz familiar, en siete de las historias clínicas de las niñas constaban antecedentes familiares de pubertad precoz, lo que supone un 15% del total. Si bien es cierto que probablemente el porcentaje real pueda ser mayor puesto que en varias de las pacientes adoptadas no se disponían de los datos pertinentes acerca de las familias biológicas (Figura 2).

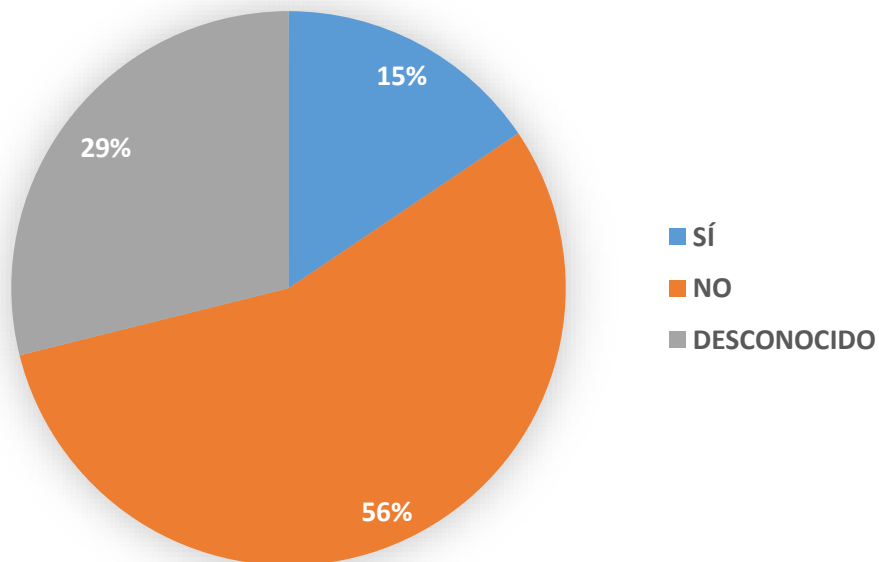


Figura 2. *Antecedentes de pubertad precoz familiar.*

En la tabla 3, correspondiente a la primera visita a la consulta, en la cual se realizó el diagnóstico de pubertad precoz, se puede observar que la edad cronológica media del grupo de niñas fue de 6,92 años, con una edad ósea media de 9,01 años. Por tanto, la media de adelanto de edad ósea respecto la edad cronológica en el momento de la primera visita se estimaba en 2,09 años de media.

Se estimó un pronóstico de crecimiento medio de 157,14 cm (-1,06 DE), con un rango comprendido entre 143,20 cm (-3,22 DE) y 176,70 cm (1,97 DE).

Respecto al IMC, cabe mencionar que la media del mismo fue de 17,40 kg/m² (0,37 DE).

En lo referente a las pruebas complementarias hormonales, los niveles de estradiol medios en suero de las pacientes fueron de 21,39 pg/mL. En la misma línea, tras la realización del test de estimulación con LHRH (test de LUFORAN®), se objetivó un predominio de hormona luteinizante sobre la hormona foliculoestimulante, con unos niveles pico de 15,24 mUI/mL y 13,61 mUI/mL respectivamente. El ratio medio LH/FSH fue de 1,12.

	N	Media	DE	Mínimo	Máximo
Edad cronológica (años)	45	6,92	1,14	1,25	8,00
Edad ósea (años)	45	9,01	1,68	2,50	12,00
Pronóstico de crecimiento (cm)	44	157,14	6,82	143,20	176,70
Pronóstico de crecimiento (DE)	44	-1,06	1,06	-3,22	1,97
Talla (cm)	45	126,45	10,72	80,00	142,20
Talla (DE)	45	0,99	1,45	-1,76	3,99
Peso (kg)	45	28,17	6,66	12,60	45,70
Peso (DE)	45	0,79	1,36	-1,61	4,64
IMC (kg/m ²)	45	17,40	2,35	11,40	23,15
IMC (DE)	45	0,37	1,03	-2,07	2,79
Estradiol (pg/mL)	45	21,39	18,56	7,00	100,00
LH basal (mUI/mL)	45	1,10	0,98	0,02	3,90
LH pico (mUI/mL)	45	15,35	12,02	5,10	50,88
FSH basal (mUI/mL)	45	4,00	2,23	0,77	8,70
FSH pico (mUI/mL)	45	13,66	6,10	3,68	29,20

Tabla 3. Datos clínicos, auxológicos y determinaciones hormonales de la primera visita, al momento del diagnóstico. Siglas: n (número de pacientes), DE (desviaciones estándar), IMC (índice de masa corporal), UI (unidad internacional).

En las figuras 3 y 4, se muestran la telarquia y pubarquia de las pacientes al diagnóstico en función a la escala de Marshall y Tanner. Analizando los datos, dos tercios de las pacientes presentaban una telarquia grado II y únicamente el 4,4% presentaba un grado IV (Figura 3).

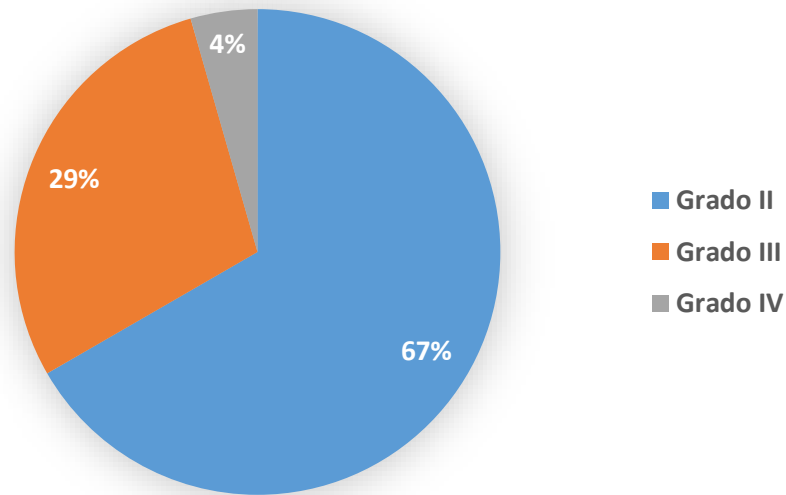


Figura 3. Telarquia según escala Marshall y Tanner.

Paralelamente, el grado más frecuente de pubarquia en el estudio fue el grado I, con un 60% de las niñas englobadas en dicho subgrupo. Por ende, el grueso de las pacientes analizadas no presentaba vello pubiano en el momento del diagnóstico (Figura 4).

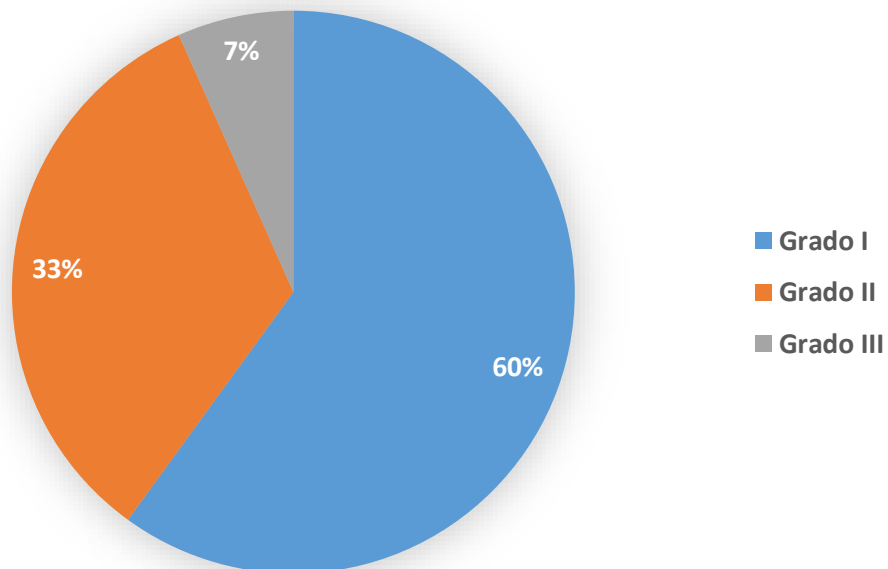


Figura 4. Pubarquia según escala Marshall y Tanner.

En lo que respecta a las pruebas de imagen, examinando las historias clínicas destaca la realización de una resonancia magnética cerebral como parte del estudio diagnóstico de pubertad precoz central en 35 de las 45 pacientes seleccionadas (Figura 5).

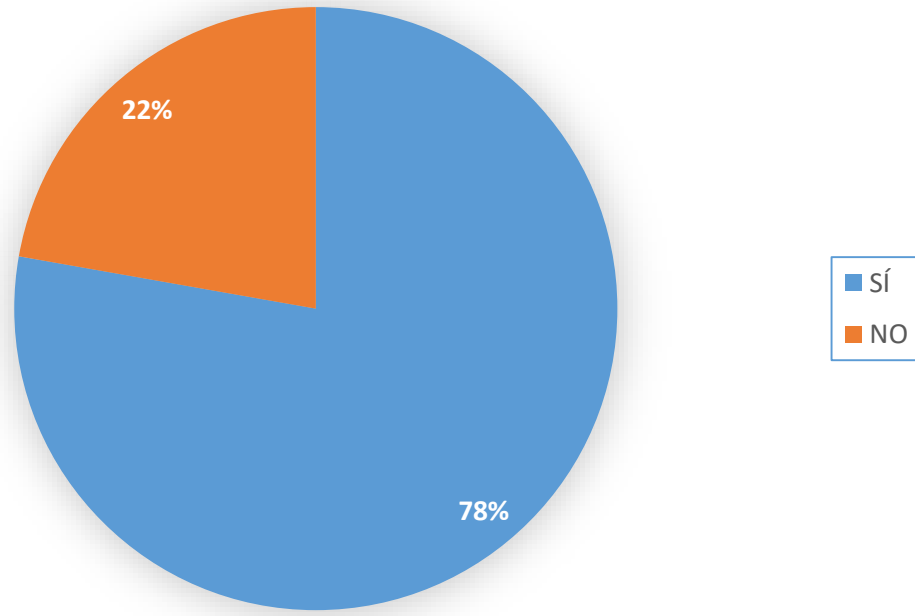


Figura 5. Realización de resonancia magnética cerebral.

De dichas resonancias cerebrales realizadas, se hallaron alteraciones en 3 de ellas (Figura 6), lo que correspondería a un 9%.

Las alteraciones halladas fueron las detalladas a continuación:

- Hamartoma.
- Quiste del tercer ventrículo.
- Encefalomalacia frontal izquierda.

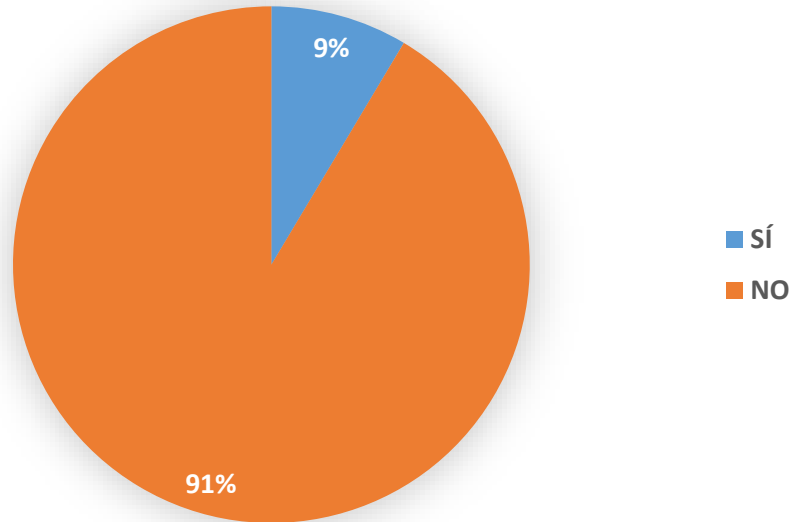


Figura 6. Alteraciones en resonancia magnética cerebral.

Al subdividir la muestra en dos grupos etarios, aquellas pacientes menores de 6 años al diagnóstico y aquellas con una edad comprendida entre 6 y 8 años, se puede observar como la prevalencia de lesiones intracraneales es mayor en primer grupo (Figuras 7 y 8).

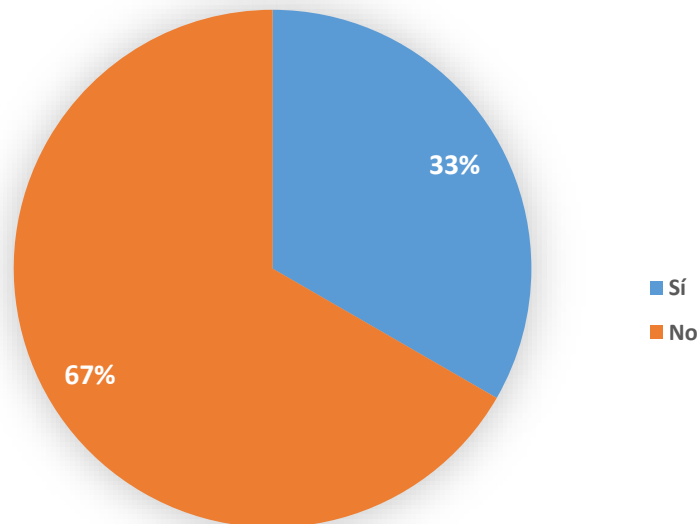


Figura 7. Alteraciones en resonancia magnética cerebral en pacientes <6 años.

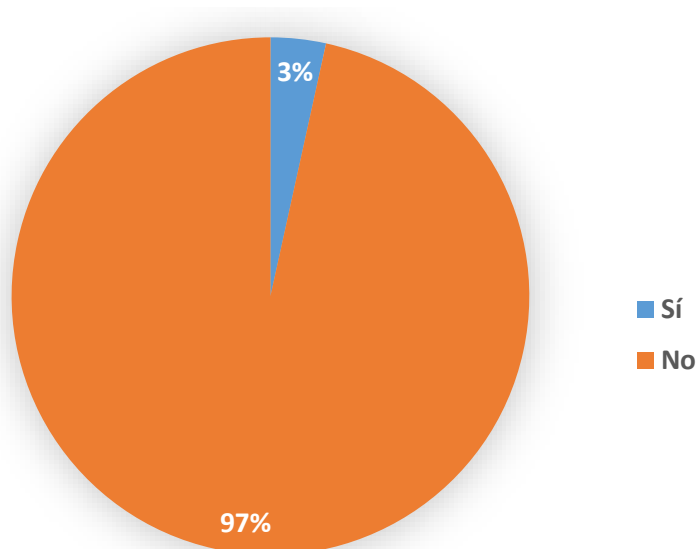


Figura 8. Alteraciones en resonancia magnética cerebral en pacientes entre 6 y 8 años.

La prevalencia de hallazgos de lesiones intracraneales en la RM craneal fue del 33,3% en el grupo de menores de 6 años, frente al 3,45% de lesiones localizadas en las pacientes con un diagnóstico de PPC a una edad cronológica comprendida entre los 6 y 8 años.

Al inicio del tratamiento, tal y como se aprecia en la tabla 4, la edad cronológica media de la serie de pacientes era de 7,22 años, esto es, entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento transcurrieron de media 0,31 años.

Sin embargo, en aquellos casos de pubertad avanzada (telarquia estadio >II Tanner), el tiempo transcurrido hasta el tratamiento medio fue inferior, de 0,15 años.

	Global (n=45)	Telarquia II (n=30)	Telarquia >II (n=15)
EC diagnóstico (años)	6,92	7,02	6,70
EC inicio tratamiento (años)	7,22	7,41	6,86
Tiempo transcurrido (años)	0,31	0,38	0,15

Tabla 4. Tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento. Siglas: n (número de pacientes), EC (edad cronológica).

Tal y como se aprecia en la tabla 5, la edad ósea media al inicio del tratamiento era de 9,59 años, por lo que presentaban un adelanto respecto a la edad cronológica superior a los dos años de media.

Al inicio del tratamiento con análogos de GnRH, la talla media de las pacientes se cifró en 128,60 cm (1,05 DE), con un pronóstico de crecimiento estimado de 155,90 cm (-1,37 DE).

En cuanto al IMC, la media del mismo fue de 17,47 kg/m² (0,34 DE), con un valor máximo de 23,15 kg/m² (2,79 DE).

	N	Media	DE	Mínimo	Máximo
Edad cronológica (años)	45	7,22	1,28	1,31	9,53
Edad ósea (años)	45	9,59	1,68	2,50	12,00
Pronóstico de crecimiento (cm)	44	155,92	6,87	142,89	172,10
Pronóstico de crecimiento (DE)	44	-1,37	1,15	-3,55	1,34
Talla (cm)	45	128,61	10,64	81,80	143,80
Talla (DE)	45	1,05	1,42	-1,77	3,99
Peso (kg)	45	29,33	6,57	13,07	45,70
Peso (DE)	45	0,77	1,31	-1,58	4,64
IMC (kg/m ²)	45	17,47	2,27	11,41	23,15
IMC (DE)	45	0,34	0,98	-2,12	2,79

Tabla 5. Datos clínicos y auxológicos al inicio del tratamiento con análogos de GnRH. Siglas: n (número de pacientes), DE (desviaciones estándar), IMC (índice de masa corporal).

Una vez transcurrido el primer año de tratamiento (Tabla 6), se evidencia en la muestra una talla media de 135,28 cm (1,09 DE).

En lo referente a la velocidad de crecimiento, se apreció un crecimiento medio de 6,68 cm/año (0,96 DE). El valor mínimo de velocidad de crecimiento anual fue de 3,90 cm/año (-2,18 DE) y el máximo de 9,90 cm/año (5,64 DE).

En relación al IMC, se puede observar un incremento respecto al control previo, siendo el IMC medio al año de tratamiento de 18,58 (0,45 DE).

	N	Media	DE	Mínimo	Máximo
Edad cronológica (años)	45	8,23	1,28	2,19	10,43
Talla (cm)	45	135,28	10,53	87,60	151,4
Talla (DE)	45	1,09	1,37	-1,53	3,80
Peso (kg)	45	34,40	7,40	13,60	49,60
Peso (DE)	45	0,85	1,12	-1,22	3,55
IMC (kg/m ²)	45	18,58	2,20	13,02	22,51
IMC (DE)	45	0,45	0,81	-1,39	1,92

Velocidad crecimiento (cm/año)	45	6,68	1,48	3,90	9,90
Velocidad crecimiento (DE)	45	0,96	1,54	-2,18	5,64

Tabla 6. Datos clínicos y auxológicos tras el primer año de tratamiento con análogos de GnRH. Siglas: n (número de pacientes), DE (desviaciones estándar), IMC (índice de masa corporal).

Una vez finalizado el segundo año de tratamiento con los análogos de GnRH (Tabla 7), se evidencia una disminución de la velocidad de crecimiento media, siendo esta de 5,47 cm/año (-0,19 DE).

En lo que atañe a la talla media en dicho momento, las pacientes presentaban un valor medio de 140,96 cm (0,92 DE).

Respecto a la relación peso-talla, se obtuvo un IMC medio de 19,50 kg/m² (0,50 DE), continuando con la tendencia ascendente apreciada en el control previo.

	N	Media	DE	Mínimo	Máximo
Edad cronológica (años)	45	9,27	1,27	3,50	11,71
Talla (cm)	45	140,96	10,11	100,50	158,30
Talla (DE)	45	0,92	1,23	-1,69	3,37
Peso (kg)	45	39,22	8,83	17,00	56,50
Peso (DE)	45	0,80	1,05	-1,30	2,92
IMC (kg/m²)	45	19,50	2,66	12,99	23,85
IMC (DE)	45	0,50	0,86	-1,50	1,84
Velocidad crecimiento (cm/año)	45	5,47	1,28	3,40	9,90
Velocidad crecimiento (DE)	45	-0,19	1,04	-2,03	2,51

Tabla 7. Datos clínicos y auxológicos tras el segundo año de tratamiento con análogos de GnRH. Siglas: n (número de pacientes), DE (desviaciones estándar), IMC (índice de masa corporal).

Llegado el momento del cese del tratamiento, se contabilizó la duración del mismo, determinándose un tiempo medio de tratamiento con análogos de GnRH de 38,82 meses, con un periodo mínimo de 24,50 meses y un máximo de 108,70 meses (Tabla 8). La paciente que permaneció en tratamiento durante los citados 108 meses fue un diagnóstico de pubertad precoz diagnosticado en el primer año de vida.

La edad cronológica media a la cual se suspendieron los análogos de GnRH en el estudio fue de 10,42 años, con un rango de edad comprendido entre los 8,72 y 12,20 años.

Cabe mencionar que únicamente en 7 casos se decidió suspender el tratamiento a una edad cronológica inferior a los 10 años. El motivo del cese del tratamiento en los citados casos fue el contar en el momento de la suspensión del mismo un pronóstico de talla superior a la talla genética inicial.

En relación a la edad ósea, según las radiografías de carpo realizadas al finalizar el tratamiento, se estimó una edad ósea media de 11,77 años. Por lo tanto, se observa una reducción en lo referente a la diferencia respecto a la edad cronológica, siendo en dicho momento la diferencia media entre ambas de 1,3 años.

El pronóstico de crecimiento medio que se evidenció en las pacientes fue de 161,13 cm (-0,49 DE), con un rango que oscilaba entre 141,30 cm (-3,82 DE) y 174,50 cm (1,74 DE).

Al analizar el índice de masa corporal, se revela un valor medio de 20,44 kg/m² (0,53 DE), con un valor máximo de 26,26 kg/m² (2,27 DE).

	N	Media	DE	Mínimo	Máximo
Tiempo de tratamiento (meses)	45	38,82	15,65	24,50	108,70
Edad cronológica (años)	45	10,42	0,71	8,72	12,20
Edad ósea (años)	45	11,77	0,63	10,00	13,50
Pronóstico de crecimiento (cm)	45	161,13	6,64	141,30	174,50
Pronóstico de crecimiento (DE)	45	-0,49	1,11	-3,82	1,74
Talla (cm)	45	146,62	6,37	128,10	160,10
Talla (DE)	45	0,66	1,23	-2,08	3,20
Peso (kg)	45	44,20	7,99	29,50	63,10
Peso (DE)	45	0,72	1,07	-1,61	2,91
IMC (kg/m ²)	45	20,44	2,75	14,94	26,26
IMC (DE)	45	0,53	0,86	-1,20	2,27

Tabla 8. Datos clínicos y auxológicos al finalizar el tratamiento con análogos de GnRH. Siglas: n (número de pacientes), DE (desviaciones estándar), IMC (índice de masa corporal).

Tras el cese del tratamiento con análogos de GnRH, se realizó un seguimiento de las pacientes en la consulta hasta objetivar una adecuada evolución, así como verificar la presencia de la menarquía.

Durante este último control, la edad media cronológica de las niñas fue de 13,58 años. La edad mínima fue de 11 años y la máxima de 15,82 años.

En lo que respecta al IMC medio, en este último control se objetiva un valor medio de 22,08 kg/m², correspondiente a 0,42 DE. (Tabla 8).

Respecto a la talla, tal y como se observa en la tabla 9, el valor medio fue de 158,20 cm (-0,04 DE).

Cabe la pena reseñar que la talla mínima que consta en la muestra fue de 141,4 cm (-3,20 DE) y la máxima de 174 cm (2,71 DE). A pesar de que en la mayoría de las pacientes de la muestra la talla del último control probablemente suponga su talla final adulta, es posible que un porcentaje de ellas todavía dispongan de un crecimiento residual.

	N	Media	DE	Mínimo	Máximo
Edad cronológica (años)	45	13,58	1,18	11,00	15,82
Talla (cm)	45	158,20	7,03	141,40	174,00
Talla (DE)	45	-0,04	1,18	-3,20	2,71
Peso (kg)	45	55,52	10,59	32,60	78,40
Peso (DE)	45	0,39	1,13	-2,12	2,42
IMC (kg/m ²)	45	22,08	3,38	13,26	27,78
IMC (DE)	45	0,42	0,97	-2,15	2,05

Tabla 9. Datos clínicos y auxológicos del último control post tratamiento con análogos de GnRH. Siglas: n (número de pacientes), DE (desviaciones estándar), IMC (índice de masa corporal).

Al analizar la ganancia estatural, tal y como se muestra en la tabla 10, si se tiene en cuenta la talla media del último control y se compara con el pronóstico de crecimiento inicial, se habría obtenido una ganancia media de 2,42 cm. Sin embargo, si se toma de referencia el pronóstico de crecimiento al final del tratamiento, esta potencial ganancia media sería de 5,31 cm en la muestra.

	N	Media	DE	Mínimo	Máximo
TF – PC inicio tratamiento (cm)	44	2,42	6,04	-10,60	18,85
PC fin tratamiento – PC inicio tratamiento	44	5,31	6,07	-6,90	21,75

Tabla 10. Ganancia estatural con respecto al pronóstico inicial en niñas tratadas con análogos GnRH. Siglas: n (número de pacientes), DE (desviaciones estándar), TF (talla final), PC (pronóstico de crecimiento).

Tal y como se puede observar en la tabla 11, tras la suspensión del tratamiento, transcurrieron de media 15,26 meses hasta producirse la menarquia en las pacientes estudiadas. En cuanto a la edad cronológica, la edad media en la cual se produjo la menarquia fue de 11,75 años, con el caso más precoz a los 9,75 años y el más tardío a los 15,33 años.

	N	Media	DE	Mínimo	Máximo
Edad cronológica (años)	45	11,75	1,06	9,75	15,33
Meses desde fin de tratamiento	45	15,26	7,04	4,53	45,07

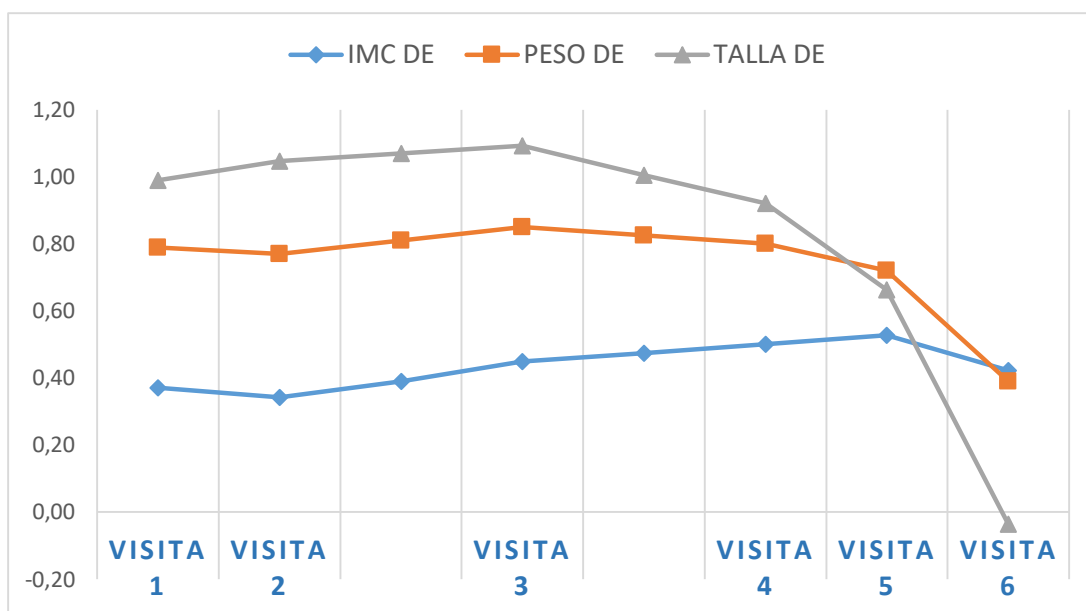
Tabla 11. Menarquia tras suspensión del tratamiento con análogos de GnRH. Siglas: n (número de pacientes), DE (desviaciones estándar).

Para poder observar de una manera más representativa la evolución de las variables estudiadas (peso, talla, IMC y velocidad de crecimiento) se han realizado las siguientes gráficas evolutivas (Gráficas 1 – 5).

En los citados gráficos se puede observar que la talla inicial de la muestra el momento del diagnóstico presentaba un valor medio de 0,99 DE respecto al referente poblacional. Posteriormente, tras el inicio del tratamiento con los análogos de GnRH hasta el año de tratamiento, se aprecia un incremento de los valores hasta una cifra máxima de 1,09 DE. Tras ese punto cúspide se evidencia un progresivo decremento de las cifras de desviación estándar, siendo al final del tratamiento de 0,66 DE y en el último control observándose el valor nadir, -0,04 DE.

En lo que respecta al peso, se aprecia una tendencia similar a la acontecida con la talla. Las pacientes presentaban al diagnóstico un peso medio de 0,79 DE, con un ligero decremento hasta 0,77 DE al inicio del tratamiento. Tras el inicio, se evidencia un discreto aumento hasta el año de tratamiento, alcanzando un peso de 0,85 DE. Posteriormente, el peso fue decreciendo, especialmente tras la retirada del tratamiento, alcanzando un valor nadir de 0,39 DE en el último control que se realiza.

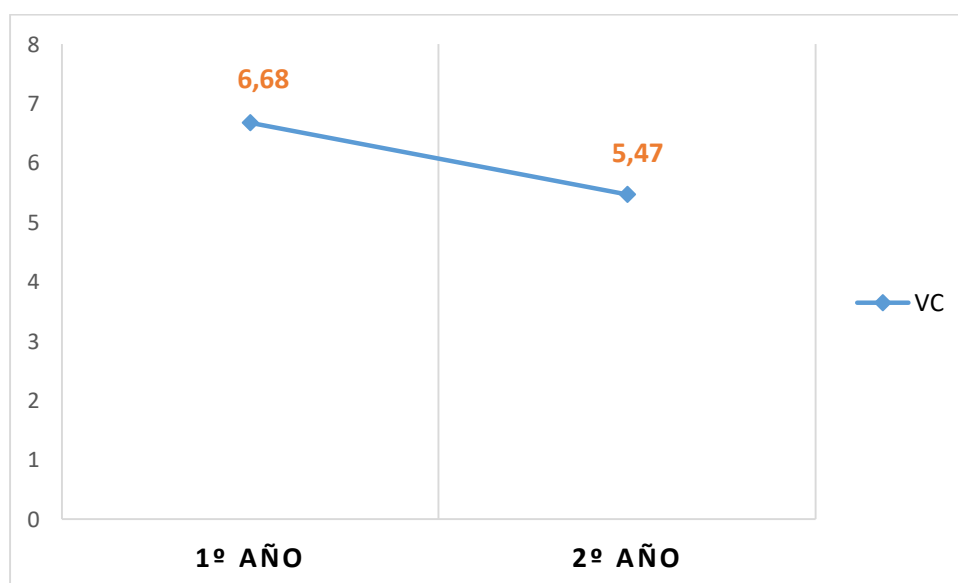
Si se analiza el IMC, al inicio de la terapia, las pacientes del estudio contaban con un IMC medio de 0,34 DE respecto a la población de referencia. Una vez iniciada la terapia, se evidencia un incremento paulatino de esta variable hasta el cese del tratamiento, observándose una cifra media de 0,53 DE. Una vez retirado el fármaco, se constata una disminución del IMC medio en el último control, siendo este de 0,42 DE.



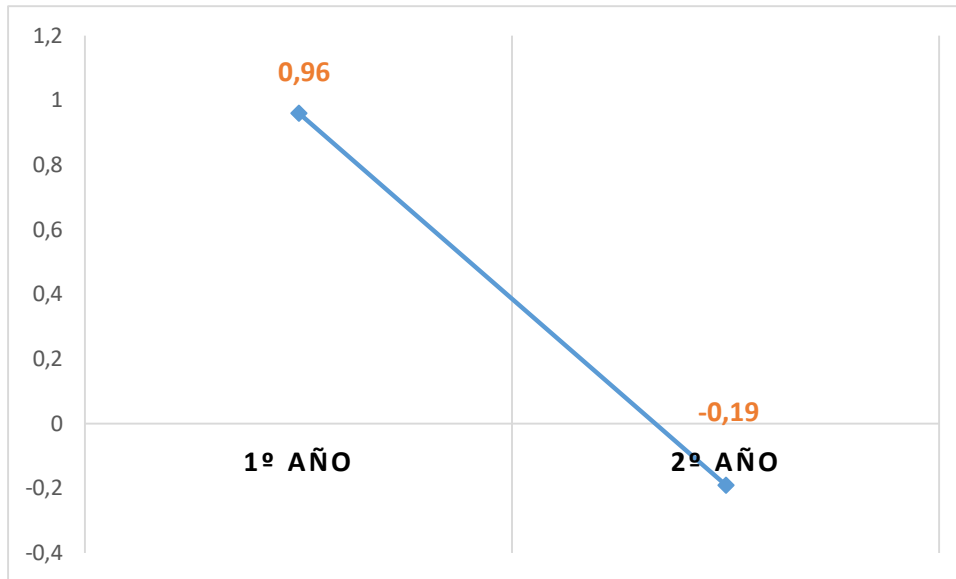
Gráfica 1. Evolución de las variables de peso, talla e IMC. Siglas: DE (desviaciones estándar), IMC (índice de masa corporal).

En los gráficos 2 y 3 posteriormente adjuntos, se describen los hallazgos en cuanto a la velocidad de crecimiento durante los dos primeros años en tratamiento con los análogos de GnRH.

Al finalizar el primer año de tratamiento, se aprecia una velocidad de crecimiento media de 6,68 cm/año, lo que supone una velocidad de 0,96 DE. Tras el segundo año de terapia, la velocidad de crecimiento se vio disminuida a 5,47 cm/año (-0,19 DE).

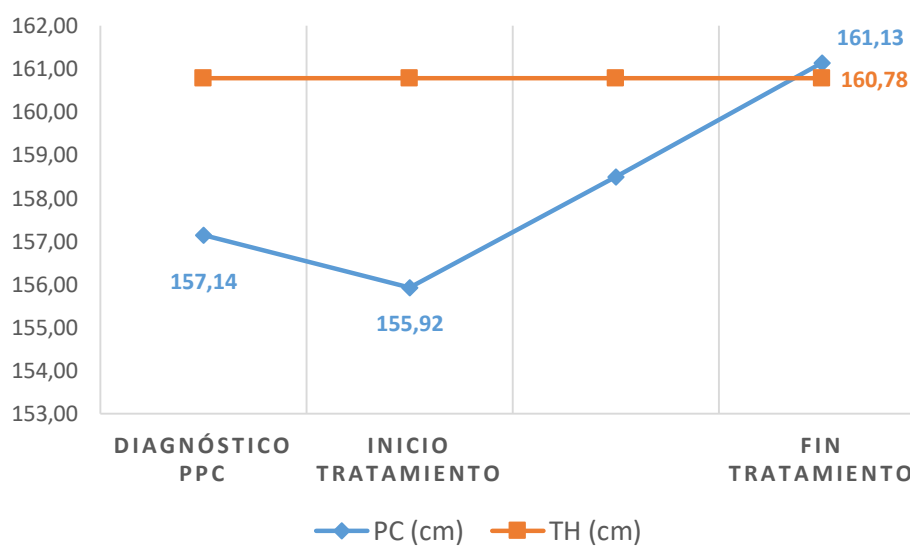


Gráfica 2. Velocidad de crecimiento en cm/año. Siglas: VC: velocidad de crecimiento.

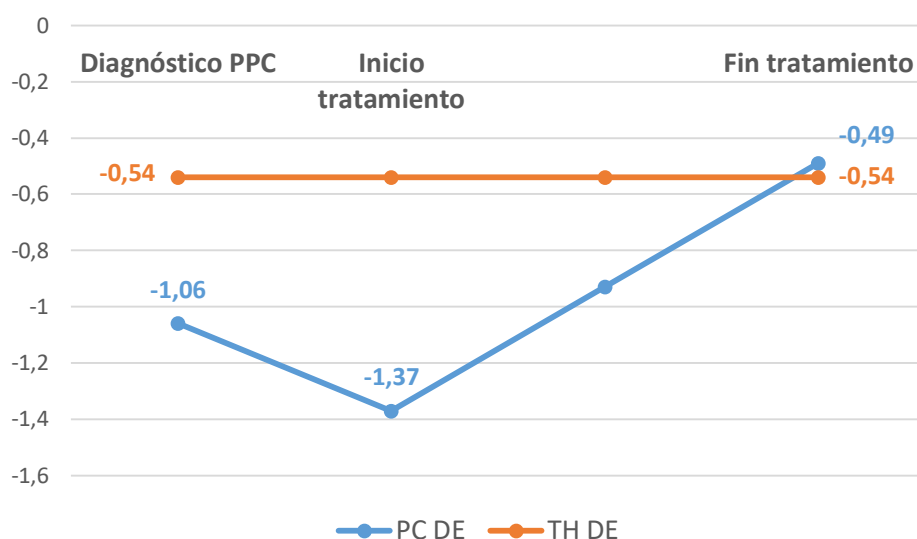


Gráfica 3. Velocidad de crecimiento en DE. Siglas: DE (desviaciones estándar)

En las gráficas 4 y 5 se puede evidenciar la fluctuación en referencia al pronóstico de crecimiento de las pacientes respecto a la talla genética de las mismas. Inicialmente se aprecia un pronóstico de crecimiento medio disminuido respecto a la talla genética, que continua disminuyendo hasta el momento del inicio del tratamiento. Una vez iniciado el tratamiento se aprecia una aproximación del pronóstico de crecimiento respecto a la talla genética, incluso llegando a superarla en el momento del cese del tratamiento. En dicho momento se observa una talla genética de 160,78 cm (-0,54 DE) y un pronóstico de crecimiento de 161,13 cm (-0,49 DE).



Gráfica 4. Pronóstico de crecimiento y talla genética en cm. Siglas: PC (pronóstico de crecimiento), TH (talla genética).



Gráfica 5. Pronóstico de crecimiento y talla genética en DE. Siglas: PC (pronóstico de crecimiento), TH (talla genética), DE (desviaciones estándar).

Se realizó un estudio analítico de las variables de peso, talla, IMC y pronóstico de crecimiento mediante una prueba de t de Student para muestras apareadas, comprobándose en todas ellas que los datos provenían de una distribución normal mediante la prueba no paramétrica de Kolmogorov-Smirnov.

Tal y como se aprecia en las tablas presentadas a continuación, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en lo referente a la ganancia de peso e IMC tras el tratamiento con análogos de GnRH.

Sin embargo, sí que se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en las variables de talla y pronóstico de crecimiento. Específicamente, se hallaron diferencias significativas sobre la talla al final del tratamiento y el último control, así como en el pronóstico de crecimiento, tanto al inicio como al final del tratamiento.

	N	Media	DE	P
Peso inicial – Peso inicio tratamiento (DE)	45	0,01	0,36	0,80
Peso inicial – Peso 1º año tratamiento (DE)	45	-0,06	0,56	0,44
Peso inicial – Peso 2º año tratamiento (DE)	45	-0,01	0,72	0,91
Peso inicial – Peso fin	45	0,06	0,84	0,60

tratamiento (DE)				
Peso inicial – Peso último control (DE)	45	0,40	1,02	0,11

Tabla 12. T Student para datos emparejado para el peso inicial. Siglas: n (número de pacientes), DE (desviaciones estándar), P (significación).

	N	Media	DE	P
Talla inicial – Talla inicio tratamiento (DE)	45	-0,05	0,30	0,24
Talla inicial – Talla 1º año tratamiento (DE)	45	-0,10	0,42	0,11
Talla inicial – Talla 2º año tratamiento (DE)	45	0,07	0,51	0,36
Talla inicial – Talla fin tratamiento (DE)	45	0,46	1,44	0,04
Talla inicial – Talla último control (DE)	45	1,03	0,96	0,00

Tabla 13. T Student para datos emparejado para la talla inicial. Siglas: n (número de pacientes), DE (desviaciones estándar), P (significación).

	N	Media	DE	P
IMC inicial – IMC inicio tratamiento (DE)	45	0,03	0,37	0,61
IMC inicial – IMC 1º año tratamiento (DE)	45	-0,08	0,57	0,36
IMC inicial – IMC 2º año tratamiento (DE)	45	-0,13	0,70	0,22
IMC inicial – IMC fin tratamiento (DE)	45	-0,16	0,79	0,18
IMC inicial – IMC último control (DE)	45	-0,05	0,98	0,72

Tabla 14. T Student para datos emparejado para el IMC inicial. Siglas: n (número de pacientes), DE (desviaciones estándar), P (significación), IMC (índice de masa corporal).

	N	Media	DE	P
PC inicial – PC inicio tratamiento (DE)	44	0,31	0,59	0,001
PC inicial – PC fin tratamiento (DE)	44	-0,58	1,00	0,000

Tabla 15. *T Student para datos emparejado para el PC inicial. Siglas: n (número de pacientes), DE (desviaciones estándar), P (significación), PC (pronóstico de crecimiento).*

Para investigar si los resultados en cuanto al crecimiento podrían estar influenciados por la edad de inicio del tratamiento, se dividió la muestra en dos grupos: pacientes con un inicio del tratamiento previo a los 6 años de edad cronológica y aquellas con inicio de tratamiento entre los 6 y 8 años.

Si se analiza la muestra de manera comparativa (Tabla 16), se aprecia una talla final media superior en el primer grupo, 161,38 cm (0,05 DE) frente a 157,95 cm (-0,05 DE). Esto supondría una ganancia de 6,36 cm respecto al pronóstico al diagnóstico en el grupo menor de 6 años, frente a los 0,55 cm de ganancia en el otro grupo.

Sin embargo, si se compara el pronóstico de crecimiento estimado al final del tratamiento con el del diagnóstico, los resultados en cuanto a ganancia estatural serían superiores, suponiendo una ganancia de 8,32 cm en el grupo de menores de 6 años y de 3,55 cm en el grupo de 6 a 8 años.

La edad cronológica al final del tratamiento fue de 10,20 años en el subgrupo de pacientes con tratamiento precoz, habiendo permanecido de media 4,51 años bajo tratamiento con análogos de GnRH. En contraposición, el subgrupo de pacientes de inicio más tardío de tratamiento finalizaron el mismo a una edad cronológica de 10,45 años, tras un tiempo medio de 2,88 años.

Si se analiza la edad ósea al cese del tratamiento, se puede apreciar que ambos grupos presentan una edad ósea similar, de 11,80 años.

	PPC <6 AÑOS (n=5)	PPC 6-8 AÑOS (n=39)
DIAGNÓSTICO		
EC (años)	5,6 ± 0,47	7,23 ± 0,56
EO (años)	8,33 ± 1,70	9,27 ± 1,31
PC (cm)	155,02 ± 7,67	157,42 ± 6,76
PC (DE)	-1,39 ± 1,19	-1,02 ± 1,05
Talla (cm)	121,30 ± 9,57	128,3 ± 7,73
Talla (DE)	1,68 ± 1,76	0,91 ± 1,43
INICIO TRATAMIENTO		
EC (años)	5,69 ± 0,44	7,57 ± 0,73
EO (años)	8,45 ± 1,75	9,92 ± 1,15
PC (cm)	156,73 ± 10,62	155,82 ± 6,44
PC (DE)	-1,23 ± 1,78	-1,39 ± 1,08
Talla (cm)	121,7 ± 9,54	130,69 ± 7,29
Talla (DE)	1,62 ± 1,83	0,97 1,39
1º AÑO TRATAMIENTO		
EC (años)	6,78 ± 0,39	8,57 ± 0,73
Talla (cm)	130,20 ± 8,21	137,15 ± 7,38
Talla (DE)	1,96 ± 1,60	1,02 ± 1,32
2º AÑO DE TRATAMIENTO		
EC (años)	7,86 ± 0,50	9,6 ± 0,77
Talla (cm)	135,9 ± 8,58	142,64 ± 7,38
Talla (DE)	1,65 ± 1,35	0,84 ± 1,21
FIN DE TRATAMIENTO		
EC (años)	10,20 ± 0,92	10,45 ± 0,70
EO (años)	11,8 ± 0,60	11,79 ± 0,63
PC (cm)	163,34 ± 7,31	160,96 ± 6,65
PC (DE)	-0,13 ± 1,22	-0,52 ± 1,11
Talla (cm)	148,54 ± 6,69	146,49 ± 6,42
Talla (DE)	1,18 ± 1,31	0,61 ± 1,23
ÚLTIMO CONTROL		
EC (años)	14,32 ± 0,34	13,54 ± 1,21
Talla (cm)	161,38 ± 6,31	157,96 ± 7,11
Talla (DE)	0,05 ± 0,89	-0,05 ± 1,23

Tabla 16. Datos clínicos y auxológicos comparativos de las pacientes con inicio del tratamiento antes de los 6 años de edad, frente a los 6 a 8 años. Resultados expresados como media \pm DE. Siglas: n (número de pacientes), DE (desviaciones estándar), EC (edad cronológica), EO (edad ósea).

DISCUSIÓN

Como bien se ha narrado en la sección de introducción, desde hace más de tres décadas, el tratamiento en los casos de pubertad precoz central no ha variado, siendo los análogos de GnRH los fármacos empleados como primera línea terapéutica para esta entidad. El objetivo de los mismos es tratar de detener el progreso de desarrollo de los caracteres sexuales secundarios así como conservar el potencial de crecimiento en aquellos pacientes en los que el cierre precoz de los cartílagos de crecimiento provocaría una detención temprana del crecimiento y por consiguiente una pérdida de talla final.

A pesar de que no se disponen de ensayos clínicos aleatorizados acerca de la efectividad del tratamiento con agonistas de GnRH en este tipo de pacientes, el tratamiento parece ser beneficioso.

En el trabajo presentado, en el momento del diagnóstico la edad cronológica y ósea media de las pacientes era de 6,92 (1,25 – 8) y 9,01 años (2,5 – 12) respectivamente. El pronóstico de crecimiento estimado al inicio del tratamiento era de 155,92 cm (-1,37 DE). Una vez finalizado el tratamiento con los análogos de GnRH, la edad cronológica y ósea media eran de 10, 42 y 11,77 años respectivamente, con una talla media 146,62 cm (0,66 DE) y un pronóstico de crecimiento estimado de 161,13 cm (-0,49 DE).

Por ende, de cumplirse el pronóstico de crecimiento estimado en la talla final adulta de las niñas, la ganancia de talla respecto al pronóstico de crecimiento al inicio del tratamiento supondría 5,31 cm.

La talla media en el último control realizado tras el cese del tratamiento era de 158,20 cm (-0,04 DE). A pesar de ello, se debe tener en cuenta que la edad cronológica en dicho momento era de 13,58 años, por lo que presumiblemente un porcentaje de las pacientes todavía tendrían un potencial de crecimiento residual, mejorando dicha cifra y aproximándola al pronóstico de crecimiento anteriormente mencionado.

Numerosos investigadores han realizado estudios en los que se ha analizado el incremento de talla tras el empleo de análogos de GnRH en pacientes con diagnóstico de PPC. La mayoría de estudios han evidenciado un incremento de talla, considerando este incremento de talla como la diferencia entre la talla final adulta menos la talla predicha al inicio del tratamiento, con las limitaciones que ello conlleva ya que los

pronósticos de crecimiento se realizan en base a radiografías óseas, por lo que implican cierto grado de subjetividad y variabilidad en su interpretación.

A pesar de las limitaciones a la hora de considerar los resultados de talla, según los estudios analizados, el incremento de talla secundario al tratamiento con análogos de GnRH variaría entre una ganancia de 2 hasta los 7 cm (51).

En el trabajo presentado por Pasquino et al (52), realizaron un estudio retrospectivo sobre 87 pacientes con diagnóstico de PPC tratados con GnRH por un tiempo mínimo de 3 años y con un seguimiento posterior de al menos 4 años una vez finalizado el mismo. Los resultados revelaron una ganancia de talla final adulta de 5,1 cm respecto al pronóstico inicial.

Con similares resultados se encuentra el trabajo de Lee et al (53), publicado en 2018. Dicho trabajo consiste en un estudio retrospectivo de 84 niñas con diagnóstico de PPC y tratadas mensualmente con análogos de GnRH durante un tiempo medio de 3 años hasta alcanzar la talla final. En el citado trabajo se evidenció una talla adulta 3,9 cm mayor que el pronóstico de crecimiento previo al inicio del tratamiento.

Con un incremento medio mayor, se encuentra el estudio retrospectivo llevado a cabo por Magiakou et al (54) sobre 33 pacientes con PPC tratadas durante 2,75 años de media. En dicho estudio, la talla final media de las pacientes fue 6,97 cm superior a la talla pronosticada al inicio del tratamiento.

Cabe reseñar que a día de hoy existe controversia acerca de la influencia de la edad cronológica de inicio del tratamiento sobre la ganancia estatural. Existen datos de diversos estudios que apoyan que un inicio de tratamiento previo a los 6 años de edad logra mejor respuesta auxológica que aquellas que inician el tratamiento entre los 6 y 8 años, que obtienen una respuesta variable.

En un estudio desarrollado por Lazar et al (37), dividieron en tres grupos a 115 niñas con PPC según la edad cronológica de inicio del tratamiento con GnRH. En el primer grupo englobaron aquellas pacientes con inicio del tratamiento antes de los 6 años, en otro entre 6 y 8 años y en el último entre 8 y 9 años. En dicho estudio se observó cómo una vez suspendido el tratamiento con análogos, el tiempo transcurrido hasta el cierre de las epífisis, así como el crecimiento residual fue significativamente superior en el grupo de pacientes en las que se inició el tratamiento antes de los 6 años. De hecho, únicamente fue en este grupo en el que alcanzaron la talla predicha al inicio del tratamiento. Sin embargo, la mayoría de trabajos no han encontrado una

correlación entre la menor edad de inicio del tratamiento y la mayor ganancia estatural (43,52,55,56).

Para analizar esta presunción en el trabajo presentado, se subdividió la muestra de pacientes. En el grupo de pacientes que iniciaron el tratamiento antes de los 6 años de edad cronológica, la talla final media, correspondiente a la última exploración, fue de 161,38 cm (0,05 DE) frente al subgrupo de pacientes de 6 a 8 años que presentaron una talla media de 157,96 cm (-0,05 DE). Esto supondría una ganancia media de 6,36 cm respecto al pronóstico al diagnóstico en el grupo menor de 6 años, frente a los 0,55 cm de ganancia media en el otro grupo. Por tanto, estos datos corroborarían los hallazgos presentados por otros compañeros como Lazar et al (37).

Una tasa de maduración ósea acelerada así como una fusión edificaría precoz, causada presumiblemente por factores intrínsecos del cartílago de crecimiento, parecen ser los causantes de la limitación del crecimiento residual así como de la talla final en las niñas en las cuales se inicia el tratamiento posteriormente a los 6 años (38).

En múltiples ocasiones se ha ligado el uso de análogos a la ganancia ponderal. Existen datos discrepantes en la literatura, con trabajos en los que se ha objetivado un aumento ponderal tras el tratamiento, si bien es cierto que la gran mayoría no han evidenciado cambios en lo referente al IMC o incluso algún estudio en el que han hallado un descenso del mismo (44–46). Aunque algunas pacientes pueden experimentar un aumento de peso durante el tratamiento, la gran mayoría de las evidencias sugieren que los análogos de GnRH no tienen un efecto negativo sobre el IMC de los pacientes. En la muestra aquí presentada, a pesar de evidenciarse un ligero incremento respecto al IMC medio durante el tratamiento y un decremento del mismo al cese del mismo, las diferencias no resultaron ser significativas tras el análisis estadístico realizado.

En cuanto a la celeridad del inicio del tratamiento, tal como se dijo en la introducción, se aconseja un periodo de observación tras el diagnóstico de 4 a 6 meses para evaluar si existe una aceleración en la velocidad de crecimiento así como un desarrollo puberal que indique que no se trate de una forma de pubertad precoz lentamente progresiva y por ende, sea susceptible al tratamiento con análogos (39).

En aquellas pacientes del estudio que presentaban un estadio Tanner II, el tiempo acontecido desde el momento del diagnóstico hasta el inicio del tratamiento medio fue de 0,39 años (4,7 meses). Sin embargo, aquellas pacientes con un estadio puberal avanzado (Tanner >II), dicho lapso de tiempo se veía reducido a 0,15 años (1,8

meses), iniciándose en gran porcentaje de ellos el tratamiento incluso en el momento del diagnóstico.

Un área controvertida sigue siendo la edad óptima en la cual suspender el tratamiento. A día de hoy no se dispone de estudios estandarizados en los que se haya analizado este factor, aunque las últimas evidencias sugieren que la edad más apropiada podría ser entorno a los 12 años de edad ósea en niñas (51), con el objetivo de sincronizar la menarquia con la de la población general. A pesar de todo, no existe evidencia suficiente para confiar en ninguna variable clínica para tomar la decisión de discontinuar el tratamiento.

Por tanto, la decisión sobre cuando poner fin al tratamiento sigue siendo un aspecto a individualizar en función de múltiples factores como la son la edad cronológica, predicción de talla, velocidad de crecimiento, estadio puberal, factores psicosociales y obviamente, preferencias de la paciente y la familia.

En las pacientes del estudio, la edad cronológica y edad ósea media con la cual se decidió la suspensión del tratamiento fue de 10,42 y 11,77 años respectivamente, lo cual va en conformidad con lo anteriormente mencionado. De esta manera, se conserva el potencial de crecimiento residual y se permite a las pacientes acompasar la pubertad con la de sus compañeras de clase.

En esta misma línea, tras la suspensión del tratamiento, se inicia un proceso en el que cual se activará nuevamente el eje HHG, produciendo una secreción de gonadotropinas, lo que a la postre conducirá a la reaparición de la clínica puberal y la menarquia.

Si se revisa la literatura científica, el tiempo hasta la menarquia una vez cesado el tratamiento es variable, sucediendo generalmente en un periodo entre los 12 y 18 meses iniciales (57). En el caso del estudio de Cassio et al (58), observaron un tiempo hasta la menarquia medio de 16,9 meses, Lee et al (53) a los 16,5 meses y Arrigo et al (59) 14 meses. Pasquino et al (52) observaron un lapso significativamente menor, de 10,8 meses tras el cese del tratamiento. En el trabajo aquí presentado, la edad media de presentación de menarquia fue de 11,75 años, 15,26 meses tras la suspensión del tratamiento, una cifra que coincide por tanto con lo descrito anteriormente.

En el caso de los implantes subcutáneos de histrelina, el tiempo hasta la aparición de la menarquia se ha visto que es inferior al de las formulaciones depot, presentándose a los 9,3 meses tras el cese del tratamiento en el trabajo de Giles et (60). La explicación a este hecho parece ser la mayor celeridad con la que se recupera

la secreción de gonadotropinas una vez retirado el implante de histrelina, en comparación con las presentaciones depot en las que el efecto disminuye gradualmente durante las semanas posteriores a la administración.

Sobre la necesidad de la realización de resonancia magnética craneal en los pacientes diagnosticados de PPC, existen discrepancias entre los facultativos, aunque parece que nadie pone en duda su indicación en los pacientes varones, dada la elevada prevalencia de patología intracraneal en dicho colectivo, hasta el 40-75%, así como en niñas menores de 6 años. Sin embargo, las discrepancias residen en las niñas diagnosticadas con una edad superior a 6 años en ausencia de sintomatología neurológica.

En un reciente meta-análisis publicado por Orsdemir (24) se describe una prevalencia de lesiones intracraneales del 3% en las pacientes con PPC con una edad comprendida entre 6 y 8 años y un 25% en aquellas con debut a una edad inferior de los 6 años. De la misma manera, si se tienen en cuenta todos los rangos de edad, la prevalencia es del 9%.

Asimismo, la mayoría de alteraciones del SNC halladas en el meta-análisis fueron hallazgos incidentales sin correlato clínico, únicamente requiriendo de una intervención médico-quirúrgica el 1,6% de las mismas. Por tanto, se deberían considerar los potenciales efectos adversos derivados de la realización de una prueba de imagen innecesaria, tales como el coste de la misma, las posibles complicaciones derivadas del empleo de contraste o la ansiedad generada en el paciente y la familia.

En el estudio que se presenta, el 78% de la muestra tenía realizada una resonancia craneal tras el diagnóstico de PPC. Tras ser revisadas las historias clínicas de las 10 pacientes restantes a las que no se realizó dicha prueba de imagen, se comprobó que ninguna de ellas tenía factores predictores que hicieran sospechar de una posible patología intracraneal. La edad cronológica en el momento del diagnóstico de este subgrupo variaba en un rango entre 6,8 años y 7,65 años, no presentaban sintomatología neurológica y no tenían valores basales elevados de LH o estradiol. Por tanto, tras informar a las familias sobre los pros y contras de realizar una prueba de imagen, se consensuó la no realización de la misma.

En aquellos en los que sí se realizó la neuroimagen, los resultados que se obtuvieron en el estudio eran superponibles a los mencionados en el meta-análisis, en cuanto a prevalencia total de lesiones intracraneales (9%) y prevalencia en niñas con una edad cronológica comprendida entre 6 y 8 años (3%). El dato en que se encontró una mayor disparidad con respecto al meta-análisis fue en la prevalencia de lesiones

en el grupo de menores de 6 años, en el cual se halló una prevalencia de alteraciones del 33%, algo superior a la referida a la publicación mencionada.

A pesar de todo, dada la limitada muestra de pacientes con edad cronológica menor de 6 años a los cuales se les realizó una neuroimagen, de la que se disponía para el análisis (n=6), este resultado podría no ser extrapolable.

LIMITACIONES Y FORTALEZAS

Como limitación principal del estudio se podría aludir la ausencia de grupo control con el cual comparar la muestra presentada de pacientes tratadas con análogos de GnRH.

Asimismo, otro hándicap del trabajo podría ser el acotado tiempo de control transcurrido en algunas de las pacientes hasta la realización del último control de talla, que quizás no haya permitido evaluar la potencial talla adulta que hubieran adquirido de haber sido evaluadas a posteriori.

Otra posible limitación que debe considerarse en el trabajo, es el hecho de que los resultados de crecimiento se basen en pronósticos de crecimiento realizados en función a radiografías óseas, implicando por ende cierto grado de variabilidad en la interpretación.

Podría mencionarse igualmente como limitación del estudio, los factores extrínsecos e intrínsecos que influyen sobre el crecimiento de las pacientes, tales como factores nutricionales, genéticos, medioambientales o socioeconómicos, que difieren de manera significativamente entre cada paciente y que no se han tenido en cuenta en el actual estudio.

Como fortalezas del estudio, merece la pena destacar principalmente el número de muestra de pacientes con PPC que se han presentado, siendo todas ellas del mismo sexo.

CONCLUSIONES

1. El tratamiento con análogos de hormona liberadora de gonadotropina en las pacientes con pubertad precoz central tiene una influencia positiva sobre la ganancia de talla y el pronóstico de crecimiento de las mismas.
2. No existe un aumento de peso ni de índice de masa corporal durante el tratamiento con los análogos.
3. Las pacientes con un inicio del tratamiento a una edad inferior a los seis años obtuvieron un pronóstico de crecimiento y talla superior en comparación a aquellos en los que se inició posteriormente.
4. La edad cronológica y ósea media en la cual se suspendieron los análogos de hormona liberadora de gonadotropina fue los 10,42 y 11,77 años respectivamente, habiendo permanecido de media 38,82 meses bajo tratamiento.
5. Una vez suspendida la terapia, el tiempo medio transcurrido hasta la menarquia fue de 15,26 meses, correspondiente a una edad cronológica media de 11,74 años.
6. En el 78% de las pacientes se realizó resonancia magnética cerebral. Aquellas en las que no se realizó la neuroimagen tenían una edad cronológica superior a los 6 años y no presentaban factores de riesgo para presentar alteraciones intracraneales.
7. La prevalencia de lesiones intracraneales fue superior en el grupo menor de 6 años de edad cronológica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Latronico AC, Brito VN, Carel J-C. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol.* marzo de 2016;4(3):265-74.
2. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child.* junio de 1969;44(235):291-303.
3. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the Pattern of Pubertal Changes in Boys. *Arch Dis Child.* febrero de 1970;45(239):13-23.
4. Carel J-C, Léger J. Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med.* 29 de mayo de 2008;358(22):2366-77.
5. Soriano-Guillén L, Argente J. Pubertad precoz central: aspectos epidemiológicos, etiológicos y diagnóstico-terapéuticos. *Anales de Pediatría.* 2011;74(5):336-336.
6. Kaplowitz PB, Oberfield SE. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: implications for evaluation and treatment. Drug and Therapeutics and Executive Committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Pediatrics.* octubre de 1999;104(4 Pt 1):936-41.
7. Soriano-Guillén L, Corripio R, Labarta JI, Cañete R, Castro-Feijóo L, Espino R, et al. Central Precocious Puberty in Children Living in Spain: Incidence, Prevalence, and Influence of Adoption and Immigration. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 de septiembre de 2010;95(9):4305-13.
8. Prevalence and Incidence of Precocious Pubertal Development in Denmark: An Epidemiologic Study Based on National Registries | Articles | Pediatrics [Internet]. [citado 18 de marzo de 2019]. Disponible en: https://pediatrics.aappublications.org/content/116/6/1323?sso=1&sso_redirect_count=1&nfstatus=401&nftoken=00000000-0000-0000-0000-000000000000&nfstatusdescription=ERROR%3a+No+local+token
9. Jung H, Neumaier Probst E, Hauffa BP, Partsch C-J, Dammann O. Association of morphological characteristics with precocious puberty and/or gelastic seizures in hypothalamic hamartoma. *J Clin Endocrinol Metab.* octubre de 2003;88(10):4590-5.
10. Teilmann G, Pedersen CB, Skakkebaek NE, Jensen TK. Increased risk of precocious puberty in internationally adopted children in Denmark. *Pediatrics.* agosto de 2006;118(2):e391-399.
11. Parent A-S, Franssen D, Fudvoye J, Gérard A, Bourguignon J-P. Developmental variations in environmental influences including endocrine disruptors on pubertal timing and neuroendocrine control: Revision of human observations and mechanistic insight from rodents. *Front Neuroendocrinol.* julio de 2015;38:12-36.
12. Navarro VM, Castellano JM, García-Galiano D, Tena-Sempere M. Neuroendocrine factors in the initiation of puberty: the emergent role of kisspeptin. *Rev Endocr Metab Disord.* marzo de 2007;8(1):11-20.

13. Abreu AP, Macedo DB, Brito VN, Kaiser UB, Latronico AC. A new pathway in the control of the initiation of puberty: the MKRN3 gene. *J Mol Endocrinol*. junio de 2015;54(3):R131-9.
14. Carel J-C, Lahlou N, Roger M, Chaussain JL. Precocious puberty and statural growth. *Hum Reprod Update*. abril de 2004;10(2):135-47.
15. Golub MS, Collman GW, Foster PMD, Kimmel CA, Rajpert-De Meyts E, Reiter EO, et al. Public health implications of altered puberty timing. *Pediatrics*. febrero de 2008;121 Suppl 3:S218-230.
16. Lakshman R, Forouhi NG, Sharp SJ, Luben R, Bingham SA, Khaw K-T, et al. Early age at menarche associated with cardiovascular disease and mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. diciembre de 2009;94(12):4953-60.
17. Kim EY. Long-term effects of gonadotropin-releasing hormone analogs in girls with central precocious puberty. *Korean J Pediatr*. enero de 2015;58(1):1-7.
18. Johansson T, Ritzén EM. Very long-term follow-up of girls with early and late menarche. *Endocr Dev*. 2005;8:126-36.
19. Cavallo A, Richards GE, Busey S, Michaels SE. A simplified gonadotrophin-releasing hormone test for precocious puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)*. junio de 1995;42(6):641-6.
20. Kim HK, Kee SJ, Seo JY, Yang EM, Chae HJ, Kim CJ. Gonadotropin-releasing Hormone Stimulation Test for Precocious Puberty. *Korean J Lab Med*. octubre de 2011;31(4):244-9.
21. Houk CP, Kunselman AR, Lee PA. Adequacy of a single unstimulated luteinizing hormone level to diagnose central precocious puberty in girls. *Pediatrics*. junio de 2009;123(6):e1059-1063.
22. Lee DS, Ryoo NY, Lee SH, Kim S, Kim JH. Basal luteinizing hormone and follicular stimulating hormone: is it sufficient for the diagnosis of precocious puberty in girls? *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. diciembre de 2013;18(4):196-201.
23. The utility of basal serum LH in prediction of central precocious puberty in girls. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 4 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22084156>
24. Cantas-Orsdemir S, Garb JL, Allen HF. Prevalence of cranial MRI findings in girls with central precocious puberty: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 26 de julio de 2018;31(7):701-10.
25. Pedicelli S, Alessio P, Scirè G, Cappa M, Cianfarani S. Routine screening by brain magnetic resonance imaging is not indicated in every girl with onset of puberty between the ages of 6 and 8 years. *J Clin Endocrinol Metab*. diciembre de 2014;99(12):4455-61.
26. Chalumeau M, Chemaitilly W, Trivin C, Adan L, Bréart G, Brauner R. Central precocious puberty in girls: an evidence-based diagnosis tree to predict central nervous system abnormalities. *Pediatrics*. enero de 2002;109(1):61-7.

27. Mogensen SS, Aksglaede L, Mouritsen A, Sørensen K, Main KM, Gideon P, et al. Pathological and incidental findings on brain MRI in a single-center study of 229 consecutive girls with early or precocious puberty. *PLoS ONE*. 2012;7(1):e29829.
28. Role of Pelvic Ultrasound in Girls with Precocious Puberty - Abstract - *Hormone Research in Paediatrics* 2011, Vol. 75, No. 2 - Karger Publishers [Internet]. [citado 18 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Abstract/323361>
29. Lee SH, Joo EY, Lee J-E, Jun Y-H, Kim M-Y. The Diagnostic Value of Pelvic Ultrasound in Girls with Central Precocious Puberty. *Chonnam Med J*. enero de 2016;52(1):70-4.
30. Badouraki M, Christoforidis A, Economou I, Dimitriadis AS, Katzos G. Evaluation of pelvic ultrasonography in the diagnosis and differentiation of various forms of sexual precocity in girls. *Ultrasound Obstet Gynecol*. noviembre de 2008;32(6):819-27.
31. de Vries L, Phillip M. Pelvic ultrasound examination in girls with precocious puberty is a useful adjunct in gonadotrophin-releasing hormone analogue therapy monitoring. *Clin Endocrinol (Oxf)*. septiembre de 2011;75(3):372-7.
32. Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 18 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16728550>
33. Bar A, Linder B, Sobel EH, Saenger P, DiMartino-Nardi J. Bayley-Pinneau method of height prediction in girls with central precocious puberty: correlation with adult height. *J Pediatr*. junio de 1995;126(6):955-8.
34. Tarım O. Height predictions by Bayley-Pinneau method may misguide pediatric endocrinologists. *Turk J Pediatr*. octubre de 2013;55(5):485-92.
35. Palmert MR, Malin HV, Boepple PA. Unsustained or slowly progressive puberty in young girls: initial presentation and long-term follow-up of 20 untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab*. febrero de 1999;84(2):415-23.
36. Carel J-C, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR, ESPE-LWPES GnRH Analogs Consensus Conference Group, et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics*. abril de 2009;123(4):e752-762.
37. Lazar L, Padoa A, Phillip M. Growth pattern and final height after cessation of gonadotropin-suppressive therapy in girls with central sexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab*. septiembre de 2007;92(9):3483-9.
38. Bertelloni S, Massart F, Miccoli M, Baroncelli GI. Adult height after spontaneous pubertal growth or GnRH analog treatment in girls with early puberty: a meta-analysis. *Eur J Pediatr*. junio de 2017;176(6):697-704.
39. Kaplowitz PB, Backeljauw PF, Allen DB. Toward More Targeted and Cost-Effective Gonadotropin-Releasing Hormone Analog Treatment in Girls with Central Precocious Puberty. *Horm Res Paediatr*. 2018;90(1):1-7.
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.* julio de 2015;28(7-8):885-93.
41. Klein KO, Lee PA. Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRHa) Therapy for Central Precocious Puberty (CPP): Review of Nuances in Assessment of Height, Hormonal Suppression, Psychosocial Issues, and Weight Gain, with Patient Examples. *Pediatr Endocrinol Rev.* abril de 2018;15(4):298-312.
 42. Random unstimulated pediatric luteinizing hormone levels are not reliable in the assessment of pubertal suppression during histrelin implant therapy. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 22 de agosto de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24295437>
 43. Final height after long-term treatment with triptorelin slow release for central precocious puberty: importance of statural growth after interrupti... - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 13 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10372696>
 44. Yoon JW, Park HA, Lee J, Kim JH. The influence of gonadotropin-releasing hormone agonists on anthropometric change in girls with central precocious puberty. *Korean J Pediatr.* diciembre de 2017;60(12):395-402.
 45. Palmert MR, Mansfield MJ, Crowley WF, Crigler JF, Crawford JD, Boepple PA. Is obesity an outcome of gonadotropin-releasing hormone agonist administration? Analysis of growth and body composition in 110 patients with central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* diciembre de 1999;84(12):4480-8.
 46. Traggiai C, Perucchin PP, Zerbini K, Gastaldi R, De Biasio P, Lorini R. Outcome after depot gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment for central precocious puberty: effects on body mass index and final height. *Eur J Endocrinol.* septiembre de 2005;153(3):463-4.
 47. Advancing our understanding of osteocyte cell biology. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 13 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22870430>
 48. Antoniazzi F, Zamboni G, Bertoldo F, Lauriola S, Mengarda F, Pietrobelli A, et al. Bone mass at final height in precocious puberty after gonadotropin-releasing hormone agonist with and without calcium supplementation. *J Clin Endocrinol Metab.* marzo de 2003;88(3):1096-101.
 49. Heger S, Müller M, Ranke M, Schwarz H-P, Waldhauser F, Partsch C-J, et al. Long-term GnRH agonist treatment for female central precocious puberty does not impair reproductive function. *Mol Cell Endocrinol.* 25 de julio de 2006;254-255:217-20.
 50. Carrascosa Lezcano A, Fernández García JM, Fernández Ramos C, Ferrández Longás A, López-Siguero JP, Sánchez González E, et al. [Spanish cross-sectional growth study 2008. Part II. Height, weight and body mass index values from birth to adulthood]. *An Pediatr (Barc).* junio de 2008;68(6):552-69.
 51. Eugster EA. Treatment of Central Precocious Puberty. *J Endocr Soc.* 1 de mayo de 2019;3(5):965-72.

52. 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.* enero de 2008;93(1):190-5.
53. Lee HS, Yoon JS, Park KJ, Hwang JS. Increased final adult height by gonadotropin-releasing hormone agonist in girls with idiopathic central precocious puberty. *PLoS ONE.* 2018;13(8):e0201906.
54. Magiakou MA, Manousaki D, Papadaki M, Hadjidakis D, Levidou G, Vakaki M, et al. The efficacy and safety of gonadotropin-releasing hormone analog treatment in childhood and adolescence: a single center, long-term follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* enero de 2010;95(1):109-17.
55. Micillo M, Salerno M, Officioso A, Perna E, Gasparini N, Pisaturo L, et al. Near final height after GnRH agonist treatment in central precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab.* julio de 2000;13 Suppl 1:787-90.
56. Improved final predicted height with the injection of leuprolide in children with earlier puberty: A retrospective cohort study. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 21 de agosto de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28973010>
57. Triptorelin depot for the treatment of children 2 years and older with central precocious puberty. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 22 de agosto de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29957076>
58. Reproductive outcome in patients treated and not treated for idiopathic early puberty: long-term results of a randomized trial in adults. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 22 de agosto de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17011327>
59. Arrigo T, De Luca F, Antoniazzi F, Galluzzi F, Iughetti L, Pasquino AM, et al. Menstrual cycle pattern during the first gynaecological years in girls with precocious puberty following gonadotropin-releasing hormone analogue treatment. *Eur J Pediatr.* enero de 2007;166(1):73-4.
60. Time to menarche and final height after histrelin implant treatment for central precocious puberty. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 22 de agosto de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23485026>