

Indicaciones, eficacia y seguridad del tratamiento con análogos de GnRH

Indications, efficacy and safety of GnRH analogs treatment

Raquel Corripio Collado

Unidad Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Corporació Sanitària Parc Taulí. Institut Universitari Parc Taulí-UAB. Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell

Resumen

Antecedentes: Los análogos de GnRH (aGnRH) son el tratamiento de elección para la pubertad precoz central (PPC) con el objetivo principal de preservar el potencial de crecimiento. **Objetivos:** analizar los efectos a largo plazo en talla, peso, función reproductiva y densidad mineral ósea en pacientes tratados por PPC así como los potenciales predictores de resultado. Puesto que no se disponen de ensayos randomizados controlados sólo podemos presentar conclusiones cualitativas. **Métodos:** búsqueda bibliográfica usando la base de datos PubMed con las cadenas "pubertad precoz y tratamiento (o GnRH análogos)" y talla, índice de masa corporal, fertilidad, sin limitar los datos. Se añadieron artículos manualmente del listado de referencias de los obtenidos. **Resultados:** El tratamiento con aGnRH mejora la talla adulta en niñas con PPC, especialmente en las menores de 6 años, muy controvertido en niñas de 6-8 años y sin beneficio a partir de los 8 años de edad. La función gonadal se restaura rápidamente tras el cese del tratamiento y el potencial reproductor parece ser normal en la adulta. Existen datos discordantes sobre el riesgo de síndrome de ovario poliquístico en tratadas versus no tratadas. La masa grasa aumenta durante el tratamiento, pero no parece inducir o agravar la

obesidad. No parece tener un impacto negativo en la densidad mineral ósea. Por falta de datos, no se pueden abstraer conclusiones sobre la repercusión en la menopausia y en la descendencia. Conclusiones: el tratamiento con aGnRH parece seguro y eficaz en la restauración del potencial genético de talla en la PPC.

Palabras clave: aGnRH, pubertad precoz, tratamiento, pronóstico

Abstract

Background: GnRH analogs (aGnRH) are the treatment of choice for central precocious puberty (CPP) with the main objective of preserving growth potential. **Objectives:** To analyze the long-term effects on height, weight, reproductive function and bone mineral density in CPP patients treated as well as potential predictors of outcome. Since we do not have randomized controlled trials, we can only present qualified conclusions. **Methods:** PubMed databases with "precocious puberty and treatment (or GnRH analogues)" and height, body mass index, fertility, without limiting the data. Manuscripts were added manually from the list of references obtained.

Results: Treatment with aGnRH improves adult height in girls with CPP, especially in children under 6 years old, very controversial in girls aged 6-8 years and without benefit from 8 years of age. Gonadal function is rapidly restored after cessation of treatment and reproductive potential appears to be normal in the adult. Discordant data exist on the risk of polycystic ovary syndrome in treated versus untreated. Fat mass increases during treatment, but does not seem to be perpetuated in the long term. It does not appear to have a negative impact on bone

Correspondencia:

Raquel Corripio Collado, Unidad Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría, Corporació Sanitària Parc Taulí. Institut Universitari Parc Taulí-UAB. Universitat Autònoma de Barcelona, C/ Parc Taulí S/N, 08208, Sabadell, Tel: 0034937458412
E-mail: rcorripio@tauli.cat
E-mail: raquelcorripio@gmail.com

mineral density. Due to lack of data, no conclusions can be drawn on the impact on menopause and offspring. **Conclusions:** aGnRH treatment seems safe and effective in restoring the genetic height potential in CPP.

Introducción

La pubertad es un importante hito en el desarrollo que puede ser considerada como una secuencia compleja de acontecimientos biológicos, que conducen a la maduración progresiva de las características sexuales y en última instancia a la consecución de la plena capacidad reproductiva. Esta resulta de la reactivación del eje hipotálamo-hipofisario gonadal tras el período quiescente infantil. Se caracteriza por un aumento de la amplitud y frecuencia de los pulsos del factor hipotalámico liberador de gonadotrofinas (GnRH), que promueve la liberación hipofisaria de gonadotrofinas, conduciendo a la activación de la función gonadal⁽¹⁾.

La pubertad precoz se define clínicamente como la aparición de caracteres sexuales secundarios^(2, 3): Tanner II o telarquia en la niña antes de los 8 años y aumento del volumen testicular³ 4 cc en los niños. Ocurre en 1 de cada 5.000-10.000 niños con predominio en el sexo femenino (3-23:1 varón). Las niñas presentan típicamente formas idiopáticas, mientras que en los varones se debe mayormente a causas orgánicas⁽⁴⁾. Los factores genéticos (mutaciones en *KISS1*, *KISS1R* y *MKRN3*), la tendencia secular, etnia, estado nutricional y cambios ambientales han sido involucrados en la patogénesis de la PPC⁽⁵⁻¹²⁾.

También los factores psicológicos tal y como el estrés, migración, adopción, ausencia de padre o hypersexualización de la cultura se han nominado como posibles factores influenciadores^(13, 14).

La justificación principal por la que la pubertad precoz central (PPC) continúa siendo tema de debate en la literatura científica viene dada por su asociación a distintas comorbilidades. De esta forma, la talla y la afectación psicológica han sido las principales preocupaciones a corto-medio plazo, mientras que el aumento en el riesgo cardiovascular y la asociación a neoplasia constituyen las principales a largo plazo⁽¹⁵⁾.

La talla baja, causada por la rápida maduración esquelética por la exposición precoz de las fisis a los esteroides gonadales, es el principal evento desfavorable asociado a la pubertad precoz. Las cohortes históricas de pacientes afectos de PPC no tratados muestran una talla media final de 151-156 cm en chicos y 150-154 cm en chicas, estando la pérdida de talla inversamente correlacionada con la edad del inicio puberal⁽⁴⁾.

El tratamiento tiene como objetivo inhibir la secreción gonadal de esteroides, o tratar la causa subyacente cuando sea posible, para permitir un crecimiento y maduración sexual normales. La decisión de tratar dependerá de la edad de inicio y ritmo puberal, talla adulta estimada e impacto psicológico del desarrollo sexual prematuro. El tratamiento es indiscutible en formas rápidamente progresivas, definido en base a criterios clínicos, radiológicos y bioquímicos, mientras que no siempre se requiere en formas no o lentamente progresivas⁽¹⁶⁾.

Los análogos de GnRH (aGnRH) están disponibles desde 1980 y son el tratamiento de elección de la PPC progresiva⁽¹⁷⁾. Derivan de una substitución química en la posición 6 y 10 de la molécula nativa de GnRH, que aumenta su resistencia a la degradación enzimática y su afinidad por el receptor pituitario de GnRH, conduciendo a una desensibilización del receptor y, finalmente, a la inhibición en la secreción de gonadotropinas y regreso de los esteroides sexuales a niveles prepuberales⁽¹⁸⁾. Se dispone de diferentes principios activos y formulaciones. Se prefieren las formas depot, por su mejor cumplimiento. La elección del fármaco dependerá de la experiencia del médico, necesidades del paciente y regulaciones gubernamentales en la prescripción farmacológica⁽¹⁶⁾.

El tratamiento con aGnRH es bien tolerado en general. Los principales efectos indeseables son el dolor o reacción local y los abscesos estériles⁽¹⁹⁾, seguidos de síntomas menores menopáusicos (sofoco, cefalea y náuseas), mientras que la anafilaxia es extremadamente rara⁽²⁰⁾.

Desde el inicio del uso con aGnRH en los años 80, se ha podido demostrar sus efectos favorables en la talla, aunque la ganancia neta de estatura continúa siendo tema de debate, ya que no se han realizado estudios controlados aleatorizados^(21, 22). Además, existe preocupación del potencial efecto negativo en el peso y perfil metabólico, densidad mineral ósea (DMO) y función reproductora en el adulto.

En algunos casos de PPC, se ha asociado hormona de crecimiento a los aGnRH con una ganancia de talla de unos 3 cm de media respecto a aGnRH sola y sin efectos adversos, a excepción de aumento de IGF-I e insulina por encima de lo normal en el grupo combinado⁽²³⁾.

El objetivo de esta revisión fue analizar las indicaciones, eficacia y seguridad del tratamiento con aGnRH en la PPC.

Métodos

Búsqueda bibliográfica usando la base de datos Pubmed con las cadenas “pubertad precoz y trata-

Tabla 1. Preparados de GnRH depot.

Preparado depot	Nombre comercial	Dosis
Goserelina	Zoladex LA	3,6 mg cada mes o 10, 8 mg cada 3 meses
Buserelina	Suprefact	6,3 mg cada 2 meses
Leuprolide	Lupron depot	3,75 mg cada mes u 11,25 ó 30 mg cada 3 meses
Triptorelina	Decapeptyl Gonapeptyl	3,75 mg cada mes u 11,25 cada 3meses ó 22,5 mg cada 6 meses
Histrelina	Supprelin LA	Implante de 50 mg cada 1-2 años

(Adaptado de Carel JC. Pediatrics 2009). Algunos autores utilizan 70-100 mg/kg en vez de 3,75 mg.

miento (o GnRH análogos) y talla, índice de masa corporal, fertilidad, sin limitar los datos. Se añadieron artículos manualmente del listado de referencias de los obtenidos.

Resultados

Indicación de tratamiento de la PPC con aGnRH

A pesar de las numerosas referencias bibliográficas que abordan como tema principal la pubertad precoz central, existen pocos estudios aleatorizados y controlados que permitan conocer las indicaciones absolutas de tratamiento de los pacientes con PPC. Las razones éticas han sido las más relevantes para no disponer de este tipo de estudios. En cualquier caso, sabemos que no todos los pacientes con PPC necesitan tratamiento frenador de la pubertad y que la eficacia, en cuanto a mejorar el pronóstico de talla final, parece disminuir mucho con la edad. De esta forma, parece que sobre predicción de talla final las niñas por debajo de 6 años tratadas con análogos de GnRH obtendrían los mejores resultados, no siendo tan claros en niñas entre 6 y 8 años. Lo que parece evidente es que en niñas por encima de 8 años el tratamiento con análogos de GnRH no mejora el pronóstico de talla final.

Por tanto, a día de hoy no hay un criterio unánime a la hora de tratar pacientes con PPC. A la hora de enfrentarnos a dicho tratamiento tendremos en cuenta las siguientes variables: edad, edad ósea (EO), pronóstico de talla final y comparación con su talla genética, presencia de alteraciones del comportamiento y/o inteligencia límite/retraso mental y antecedentes de adopción. Teniendo en cuenta todas las variables anteriores, una posible indicación para el tratamiento de PPC sería:

- Edad cronológica < 7 años en niñas, < 8 años en niños
- Edad ósea > 2 años superior a la cronológica
- Predicción de talla final 2 SD (10cm) por debajo de la talla diana o < 150 cm en niñas y < 165 cm en niños
- Pubertad precoz rápidamente progresiva (predicción menarquia < 9 años)
- o
- Discomfort psicológico y/o alteración comportamiento y/o inteligencia límite/retraso mental.

Sin embargo, parecería lógico esperar y postergar la decisión en los casos de PPC con:

- Edad 7-8 años en niñas y 8-9 años en niños
- Edad ósea avanzada < 2 años con respecto a la cronológica.
- Predicción de talla final cerca de la diana o en el rango normal-superior
- Pubertad precoz lentamente progresiva.
- Ausencia de discomfort psicológico o trastornos conductuales y/o inteligencia límite/retraso mental ⁽²⁴⁾.

Fármacos de elección en PPC

Desde los años 80 los análogos de GnRH depot han sido el tratamiento de elección en la PPC. Existen diferentes preparados comerciales que, administrados ya sea de forma mensual o trimestral/semanal (estos últimos preparados han surgido en los últimos años) ^(25, 26), permiten la frenación del eje hipotálamo-hipofisario gonadal (tabla 1). La administración puede ser intramuscular o en algunos de ellos subcutánea ⁽¹⁶⁾. Los preparados depot de GnRH actúan desensibilizando el eje HHGonadal y se considera que el inicio de la privación terapéutica tarda 1 mes en producirse. El primer estímulo activa el eje y los siguientes lo inhiben, como respuesta paradójica. Por ello, no es extraño que las niñas muestren sangrado vaginal tras la primera dosis (aspecto del que la familia debería ser avisada). En el año 2007 se incorporó en USA los implantes subcutáneos de histrelina de 1 ó 2 años de duración como posibilidad terapéutica ⁽²⁷⁾. Histrelina es 200 veces más potente que la GnRH nativa, produce una profunda supresión del eje HH gonadal en 1 mes y el implante requiere una cirugía menor con anestesia local. La mayor desventaja es el índi-

ce de rotura al retirarlo (25%). No se disponen de datos de seguimiento a largo plazo⁽²⁸⁾.

El tratamiento a utilizar en cada caso debe individualizarse y se verá condicionado por la edad de la paciente, tiempo previsto de tratamiento y accesibilidad al mismo⁽²⁹⁾.

Se prefiere la vía subcutánea a la intramuscular, por ser menos dolorosa.

La monitorización del tratamiento se realiza con parámetros clínicos, radiológicos (edad ósea) y de laboratorio (los valores de LH deben estar suprimidos por debajo de 4 IU/L)⁽³⁰⁾.

Interrupción del tratamiento

Existe gran heterogeneidad en los estudios acerca del momento óptimo para parar el tratamiento, basándose en general en la edad ósea, talla diana y velocidad crecimiento.

Algunos autores promulgan que no debería prolongarse el tratamiento más allá de los 12-12,5 años de edad ósea, ni más allá de los 11 años de edad cronológica⁽³¹⁾. Otros consideran que es mejor pararlo cuando se enlentece la velocidad de crecimiento y no más allá de los 11 años de edad ósea. Probablemente, lo más adecuado es no utilizar un único criterio⁽¹⁶⁾.

Resultados del tratamiento con aGnRH en la PPC

1. Talla adulta

Los aGnRH se han usado ampliamente en el uso de la PPC rápidamente progresiva con el objetivo de restaurar el potencial genético comprometido por el cierre precoz de las fisis a causa de los esteroides gonadales. La gran mayoría de estudios indican algún beneficio del tratamiento sobre el crecimiento estatural, con la limitación de no disponer de ensayos controlados aleatorizados y de que el efecto se haya analizado comparando la talla adulta adquirida con la predicha al inicio del tratamiento o con cohortes históricas no tratadas⁽³²⁾. La comparación con las últimas tiene valor limitado ya que los datos derivan de un número pequeño de pacientes, habitualmente con formas severas y no toman en cuenta la tendencia secular en el crecimiento a lo largo de las décadas. Además los grupos son heterogéneos en edad, etiología y características del tratamiento⁽²¹⁾. Los datos analizados de los distintos autores que abordan el impacto del tratamiento con aGnRH sobre la talla, demuestran la eficacia de distintas formulaciones (la inmensa mayoría mensuales) de

aGnRH en evitar la progresión en la edad ósea. Las personas adultas tratadas eran más altas que las reportadas en una serie histórica, ajustadas por edad al diagnóstico, con una diferencia media de 8,3 cm en niñas y 13,7 cm en chicos⁽³³⁾, y más que las controles no tratadas ajustadas por edad y sexo (diferencia media en talla adulta de 3,3-8,9 cm)^(33, 34). La gran mayoría alcanzan la talla diana, una minoría no, y una pequeña proporción quedan más pequeñas^(35, 36).

Los predictores del resultado también varían. La eficacia del tratamiento parece depender principalmente de la edad de diagnóstico y del inicio del tratamiento de la PPC. Un mayor brote de crecimiento tras su interrupción también ha sido propuesto como predictor positivo de resultado⁽³³⁾. Una talla elevada al diagnóstico y al retirar el tratamiento, así como una mayor talla diana, se correlacionan positivamente con la talla final, soportando la influencia de los factores genéticos en la determinación de la talla adulta, incluso en tratados con aGnRH⁽³⁷⁾. La edad ósea al final del tratamiento parece ser crucial en la talla adulta, ya que determina el potencial crecimiento post-tratamiento; las mejores tallas fueron conseguidas cuando la interrupción fue a los 11-12,5 años de edad ósea, mientras que continuarlo más allá de los 13 años de EO impactó negativamente en el crecimiento estatural^(16, 33, 35, 37). La eficacia de los distintos aGnRH en términos de ganancia de talla fue similar.

En definitiva el aumento de talla final esperado es de 3-12 cm (no en > 8 años) y:

- Peor si edad ósea EO muy avanzada
- Preserva potencial de talla diana (> 75%)
- Talla final > 150 cm en > 90%
- Talla final > en tratadas que en no tratadas
- Talla final mejor en las < 6 años de edad^(16, 32, 33, 38).

Efectos del tratamiento con aGnRH sobre la talla. Registro español PUBERE

El registro nacional de Pubertad Precoz Central (PUBERE) surgió como propuesta del grupo de Pubertad Precoz de la SEEP y se lanzó su funcionamiento durante el Congreso de la SEEP en Madrid (2008). Participan 66 médicos de 53 hospitales del territorio español. Tiene una base telemática a la que se accede a través de la página web de la SEEP (www.seep.es/pubere). Los criterios de inclusión fueron ampliamente discutidos, y, aunque considerados restrictivos por algunos autores, permiti-

ten analizar un grupo poblacional muy homogéneo. Los criterios son:

1. Edad nacimiento posterior a 1992
2. Caracteres sexuales antes de 8 años en niñas y 9 años en niños
3. Pico de LH tras test LHRH > 7 UI/l
4. Edad ósea-Edad cronológica ≥ 1 año

Los objetivos principales fueron conocer la prevalencia de pubertad precoz central en España, analizar su epidemiología y estudiar sus causas⁽¹⁴⁾. Asimismo, se evaluó la evolución del Índice de Masa Corporal en niñas con Pubertad Precoz Central (PPC) tratadas con análogos de GnRH⁽³⁹⁾.

De los objetivos principales planteados en el estudio PUBERE queda por comprobar la eficacia del tratamiento en la talla adulta. En 2014 se presentaron los resultados preliminares en este sentido en el Congreso de la SEEP. Se analizaron los datos de 407 pacientes (33 varones (8,1%) y 374 mujeres (91,9%). Disponíamos de datos de fin de tratamiento ($n=215$ niñas), edad de menarquia ($n=133$) y talla adulta ($n=56$ niñas). La edad cronológica al inicio del tratamiento (φ) fue $7,25 \pm 1,31$ años, la EO $9,16 \pm 1,51$ años. La EO-EC al diagnóstico fue $2,10 \pm 0,93$ años. La EC de interrupción del tratamiento (φ) fue $10,02 \pm 1,09$ años, coincidiendo con una EO de $11,6$ años $\pm 0,67$ años. Duración del tratamiento: $2,76 \pm 1,25$ años. En los pacientes de los que disponíamos datos, la talla adulta fue de $155,74 \pm 7,87$ cm ($0,14 \pm 1,37$ SDS) (rango 135-168,2 cm) con una pérdida respecto a su talla diana de $-0,92 \pm 1,55$ SDS. Un 46,43% (26 niñas) alcanzaron la talla diana (talla adulta \geq talla diana).

De las 30 que no alcanzaron la talla diana se ha analizado (TH-TA): media $5,28 \pm 3,79$. Rango (0,5-13 cm). Se realizó un modelo mixto de medidas repetidas para las mujeres tomando como variable dependiente la talla-SDS y como variables independientes la edad al diagnóstico, la duración del tiempo tratamiento, la talla al inicio (SDS) y la talla genética. Las variables que predecían la talla final fueron la talla al diagnóstico, la talla genética y la duración de tratamiento (al incrementar las dos primeras se incrementaba la talla final y al aumentar en una unidad (en años) la duración del tratamiento, la talla disminuía en 0,13 unidades). La diferencia entre la talla estimada al diagnóstico y la final fue de $-3,76 \pm 8,61$ cm (IC95%: -6,98 a -0,55 cm) ($p=0,023$). El incremento de talla tras la interrupción del tratamiento fue de $13,1$ cm $\pm 4,3$ cm ($0,54 \pm 0,68$ SDS).

De forma global, la talla adulta de las pacientes afectas de PPC fue significativamente inferior a la

prevista al diagnóstico, aunque dentro de los ± 5 cm de error del método BP. Aunque el tamaño muestral referente a talla adulta fue pequeño y debe incrementarse, parece que la talla final está influenciada negativamente por el tiempo de tratamiento por análogos de GnRH y que el crecimiento tras la retirada del mismo es muy importante para alcanzar una talla óptima. Estos hechos nos deben hacer reflexionar sobre el tiempo idóneo de tratamiento.

(A partir de 2019 podremos presentar los datos de 200 pacientes a talla adulta).

2. Índice de masa corporal y síndrome metabólico^(34, 40, 41)

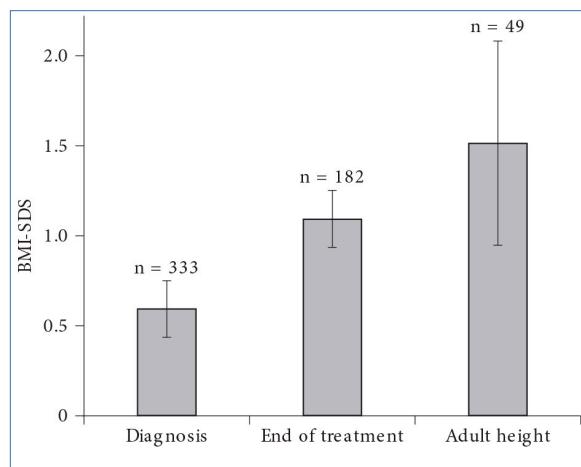
La influencia del tratamiento con aGnRH en la evolución del IMC en niñas con PPC idiopática no estaba clara. Pocos estudios se han centrado en los cambios de peso corporal en esta población de pacientes, informando resultados discordantes. En efecto, algunos autores señalan que el tratamiento con GnRHa está asociado con el aumento de peso^(42, 43) y que esta condición puede persistir después de la retirada del tratamiento. Este posible efecto secundario es importante, ya que la propia PPC se asocia con frecuencia al sobrepeso⁽⁴⁴⁾. Por lo tanto, las preocupaciones sobre el uso de GnRHa tratamiento, especialmente en los niños con sobrepeso, han aumentado⁽⁴⁵⁾. Sin embargo, como se ha indicado anteriormente, los hallazgos reportados hasta la fecha son controvertidos. En efecto, mientras que algunos autores informan que el tratamiento con GnRHa se asocia con el aumento de peso, otros estudios no indican relación entre el tratamiento con GnRHa y un aumento del índice de masa corporal (IMC), mientras que dos estudios demostraron una disminución del IMC con el tratamiento con GnRHa^(41, 46). Estos hallazgos inconsistentes podrían estar relacionados con varias razones incluyendo: 1. diferentes diseños de estudio, aunque la mayoría de los estudios son retrospectivos; 2. etiología heterogénea, incluyendo CPP orgánico e idiopático; 3. diferentes rangos de edad y estados de peso al inicio del tratamiento con GnRHa, y 4. diferentes estrategias de tratamiento y tiempos de seguimiento.

Efectos del tratamiento con aGnRH sobre el IMC. Registro español PUBERE

En el año 2016 publicamos los resultados preliminares de la evolución del Índice de Masa Corporal en niñas con PPC idiopática tratadas con análogos de GnRH hasta la talla adulta⁽³⁹⁾. Analizamos los datos de 333 niñas (22,2 % adoptadas). Presentamos datos de seguimiento de 6, 12, 24, 36, 48, 60 meses y de talla adulta de 269, 232, 198, 153, 105, 56 y 49 niñas respectivamente. Durante el tratamiento,

hubo un incremento del IMC-SDS de $0,43 \pm 1,17$ (95% CI: 0,20–0,64). A talla adulta ($n = 49$), IMC-SDS fue $1,51 \pm 1,38$, que era $0,60 \pm 1,09$ mayor que al diagnóstico (95% CI: 0,43–0,75) (Figura 1). Concluimos que durante el tratamiento con aGnRH, las niñas experimentaban un aumento significativo del IMC-SDS que persistía tras interrumpir el tratamiento y se había alcanzado la talla adulta.

Figura 1. Evolución del índice de masa corporal (BMI) en SDS desde el diagnóstico hasta talla adulta.



(Gráfico tomado de ref 39).

Por tanto, parece prudente recomendar realizar seguimiento de IMC en las niñas tratadas e indicar hábitos higiénico-sanitarios saludables para prevenir el sobrepeso y la obesidad.

3. Función reproductora y riesgo de síndrome de ovario poliquístico

Parece clara la reversibilidad de la supresión presentándose la menarquia a los 1,2 años de media. En la última década, en USA disponen de un implante subcutáneo liberador de histrelina de forma continua durante al menos 1 año. El tiempo medio entre la retirada del implante y la menarquia es menor (2-36 meses).

En el registro PUBERE, la edad de la menarquia se produjo de media a los 11,1 años (rango 7,41-14). El tiempo transcurrido desde el fin del tratamiento a la menarquia fue de 13,6 meses (rango: 0,4 a 28 meses), coincidiendo con datos referidos de otros estudios.

También parece evidente la preservación en la fertilitad. La frecuencia de gestaciones complicadas (pre-eclampsia o abortos) es comparable entre mujeres tratadas y controles⁽⁴⁷⁾. Además, el porcentaje de mujeres que precisaron inducción de la ovulación o técnicas de fecundación in vitro fue mayor en

las no tratadas, sugiriendo un efecto protector del tratamiento supresor en el pronóstico reproductivo de la mujer con PPC.

Por otro lado, los valores de hormona antimulleriana como marcador de reserva folicular, no se modificaron, antes, durante ni tras el tratamiento con aGnRH, en 505 niñas tratadas⁽⁴⁸⁾.

El volumen ovárico superior a 10mL fue similar en PPC tratadas que en controles sanas de la misma edad. El desarrollo de síndrome de ovario poliquístico en mujeres con antecedente de PPC es un punto controvertido en la literatura, con datos limitados y criterios heterogéneos entre estudios. El hiperandrogenismo clínico parece más frecuente en las PPC que en controles siendo el riesgo relativo el doble en las no tratadas vs las tratadas. Entre las tratadas, algunas recibieron acetato de ciproterona con resultados similares a los aGnRH en este sentido, sugiriendo que es la supresión puberal per se la que reduce el riesgo de SOP, más que el tipo de tratamiento⁽⁴⁹⁾. Esta cohorte histórica de mujeres de Israel de 27-50 años de edad, también nos muestra que no existe mayor índice de enfermedad cardiovascular ni de cáncer en mujeres con antecedente de PPC (tratadas o no).

Los datos disponibles sobre los resultados reproductivos en el varón tratado por PPC son escasos, el espermiograma realizado en 6 varones adultos fue normal y el aumento de volumen testicular tras retirar el implante de histrelina se observó en el primer año tras retirarlo en 5 más^(22, 28).

4. Densidad mineral ósea

Pocos estudios han evaluado la DMO durante el tratamiento con aGnRH en PPC, mostrando ninguno o mínimos cambios en los parámetros de DMO. Un grupo encontró DMO normal para la edad cronológica, pero disminuido para edad ósea tras 2 años de tratamiento con aGnRH⁽⁴⁶⁾. Otro reportó una disminución al interrumpir el tratamiento pero que recuperaba al restablecerse la función gonadal⁽³⁴⁾. Así la DMO no parece afectada por la PPC y el tratamiento con aGnRH no parece provocar un detrimiento en la adquisición de masa ósea a largo plazo.

5. Direcciones futuras.

La expansión del uso de histrelina fuera de USA como modalidad terapéutica está por determinar.

Existe un déficit en el conocimiento de la posible asociación entre PPC y problemas psicológicos y si los tratamientos frenadores alivian este aspecto⁽⁵⁰⁾.

Conclusiones

- El tratamiento con aGnRH es eficaz en restaurar el potencial de crecimiento en la mayoría de niños con PPC menores de 6 años de edad.
- Los niños con PPC experimentan un incremento de IMC durante el tratamiento con aGnRH, pero no parece causar o agravar su obesidad.
- Los datos a largo plazo no muestran consecuencias adversas del tratamiento con aGnRH sobre la densidad mineral ósea.
- La función gonadal está preservada tras interrumpir el tratamiento, con potencial reproductor normal e incluso se ha sugerido un efecto protector del tratamiento sobre el mismo. Los datos sobre la correlación entre PCOS y aGnRH son discordantes.
- Se precisan datos para evaluar el impacto de aGnRH sobre factores psicológicos así como la fertilidad y salud de la descendencia.

Conflictos de intereses

No existe conflicto de intereses.

Referencias Bibliográficas

1. Terasawa E, Fernandez DL. Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates. *Endocr Rev*. 2001;22(1):111-51.
2. Marshall W, Tanner J. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969;44(235):291-303.
3. Marshall W, Tanner J. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970;45(239):13-23.
4. Carel JC, Léger J. Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med*. 2008;358(22):2366-77.
5. Ojeda SR, Lomniczi A, Mastronardi C, Heger S, Roth C, Parent AS, et al. Minireview: the neuroendocrine regulation of puberty: is the time ripe for a systems biology approach? *Endocrinology*. 2006;147(3):1166-74.
6. Abreu AP, Dauber A, Macedo DB, Noel SD, Britto VN, Gill JC, et al. Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3. *N Engl J Med*. 2013;368(26):2467-75.
7. Teles MG, Silveira LF, Tusset C, Latronico AC. New genetic factors implicated in human GnRH-dependent precocious puberty: the role of kisspeptin system. *Mol Cell Endocrinol*. 2011;346 (1-2):84-90.
8. Martos-Moreno GA, Chowen JA, Argente J. Metabolic signals in human puberty: effects of over and undernutrition. *Mol Cell Endocrinol*. 2010; 324 (1-2):70-81.
9. Euling SY, Selevan SG, Pescovitz OH, Skakkebaek NE. Role of environmental factors in the timing of puberty. *Pediatrics*. 2008;121 Suppl 3:S167-71.
10. Sørensen K, Mouritsen A, Akssglaede L, Hagen CP, Mogensen SS, Juul A. Recent secular trends in pubertal timing: implications for evaluation and diagnosis of precocious puberty. *Horm Res Paediatr*. 2012;77(3):137-45.
11. Elks CE, Perry JR, Sulem P, Chasman DI, Franceschini N, He C, et al. Thirty new loci for age at menarche identified by a meta-analysis of genome-wide association studies. *Nat Genet*. 2010;42(12):1077-85.
12. Kaplowitz PB. Link between body fat and the timing of puberty. *Pediatrics*. 2008;121 Suppl 3:S208-17.
13. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev*. 2003;24 (5):668-93.
14. 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*. 2010;95(9):4305-13.
15. Lakshman R, Forouhi NG, Sharp SJ, Luben R, Bingham SA, Khaw KT, et al. Early age at menarche associated with cardiovascular disease and mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94 (12):4953-60.
16. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR, Antoniazzi F, et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics*. 2009;123 (4):e752-62.
17. Breyer P, Haider A, Pescovitz OH. Gonadotropin-releasing hormone agonists in the treatment of girls with central precocious puberty. *Clin Obstet Gynecol*. 1993;36(3):764-72.

18. Lahlou N, Carel JC, Chaussain JL, Roger M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of GnRH agonists: clinical implications in pediatrics. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13 Suppl 1:723-37.
19. Lee JW, Kim HJ, Choe YM, Kang HS, Kim SK, Jun YH, et al. Significant adverse reactions to long-acting gonadotropin-releasing hormone agonists for the treatment of central precocious puberty and early onset puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;19(3):135-40.
20. Fujisaki A, Kondo Y, Goto K, Morita T. Life-threatening anaphylaxis to leuprorelin acetate depot: case report and review of the literature. *Int J Urol.* 2012;19(1):81-4.
21. Carel JC, Lahlou N, Roger M, Chaussain JL. Precocious puberty and statural growth. *Hum Reprod Update.* 2004;10(2):135-47.
22. Bertelloni S, Mul D. Treatment of central precocious puberty by GnRH analogs: long-term outcome in men. *Asian J Androl.* 2008;10(4):525-34.
23. Liu S, Liu Q, Cheng X, Luo Y, Wen Y. Effects and safety of combination therapy with gonadotropin-releasing hormone analogue and growth hormone in girls with idiopathic central precocious puberty: a meta-analysis. *J Endocrinol Invest.* 2016;39(10): 1167-78.
24. Antoniazzi F, Zamboni G. Central precocious puberty: current treatment options. *Paediatr Drugs.* 2004;6(4):211-31.
25. Klein K, Yang J, Aisenberg J, Wright N, Koplowitz P, Lahlou N, et al. Efficacy and safety of triptorelin 6-month formulation in patients with central precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016;29(11):1241-8.
26. Lee PA, Klein K, Mauras N, Lev-Vaisler T, Bachner P. 36-month treatment experience of two doses of leuprorelin acetate 3-month depot for children with central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(9):3153-9.
27. Lewis KA, Goldyn AK, West KW, Eugster EA. A single histrelin implant is effective for 2 years for treatment of central precocious puberty. *J Pediatr.* 2013;163(4):1214-6.
28. Eugster EA. Experience with the Histrelin Implant in Pediatric Patients. *Endocr Dev.* 2016;30:54-9.
29. Bertelloni S, Baroncelli GI. Current pharmacotherapy of central precocious puberty by GnRH analogs: certainties and uncertainties. *Expert Opin Pharmacother.* 2013;14(12):1627-39.
30. Brito VN, Spinola-Castro AM, Kochi C, Kopacek C, Silva PC, Guerra-Júnior G. Central precocious puberty: revisiting the diagnosis and therapeutic management. *Arch Endocrinol Metab.* 2016;60(2):163-72.
31. Lazar L, Phillip M. Pubertal disorders and bone maturation. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012;41(4):805-25.
32. Guaraldi F, Beccuti G, Gori D, Ghizzoni L. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Long-term outcomes of the treatment of central precocious puberty. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(3):R79-87.
33. Carel JC, Roger M, Ispas S, Tondu F, Lahlou N, Blumberg J, et al. Final height after long-term treatment with triptorelin slow release for central precocious puberty: importance of statural growth after interruption of treatment. French study group of Decapeptyl in Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(6):1973-8.
34. Pasquino AM, Pucarelli I, Accardo F, Demiraj V, Segni M, Di Nardo R. Long-term observation of 87 girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogs: impact on adult height, body mass index, bone mineral content, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(1):190-5.
35. Bertelloni S, Baroncelli GI, Sorrentino MC, Perri G, Saggese G. Effect of central precocious puberty and gonadotropin-releasing hormone analogue treatment on peak bone mass and final height in females. *Eur J Pediatr.* 1998;157(5):363-7.
36. Galluzzi F, Salti R, Bindi G, Pasquini E, La Cauza C. Adult height comparison between boys and girls with precocious puberty after long-term gonadotrophin-releasing hormone analogue therapy. *Acta Paediatr.* 1998;87(5):521-7.
37. Arrigo T, Cisternino M, Galluzzi F, Bertelloni S, Pasquino AM, Antoniazzi F, et al. Analysis of the factors affecting auxological response to GnRH agonist treatment and final height outcome in girls with idiopathic central precocious puberty. *Eur J Endocrinol.* 1999;141(2):140-4.
38. Kauli R, Galatzer A, Kornreich L, Lazar L, Pertzelan A, Laron Z. Final height of girls with central precocious puberty, untreated versus trea-

- ted with cyproterone acetate or GnRH analogue. A comparative study with re-evaluation of predictions by the Bayley-Pinneau method. *Horm Res.* 1997;47(2):54-61.
39. Corripio R, Soriano-Guillén L, Herrero FJ, Cañete R, Castro-Feijoó L, Escribano A, et al. Changes in Body Mass Index in Girls with Idiopathic Central Precocious Puberty under Gonadotropin-Releasing Hormone Analogue Therapy: The Spanish Registry. *Horm Res Paediatr.* 2016.
40. Wolters B, Lass N, Reinehr T. Treatment with gonadotropin-releasing hormone analogues: different impact on body weight in normal-weight and overweight children. *Horm Res Paediatr.* 2012;78(5-6):304-11.
41. Arrigo T, De Luca F, Antoniazzi F, Galluzzi F, Segni M, Rosano M, et al. Reduction of baseline body mass index under gonadotropin-suppressive therapy in girls with idiopathic precocious puberty. *Eur J Endocrinol.* 2004;150(4):533-7.
42. Lee SJ, Yang EM, Seo JY, Kim CJ. Effects of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on body mass index and height in girls with central precocious puberty. *Chonnam Med J.* 2012;48(1):27-31.
43. Feuillan PP, Jones JV, Barnes K, Oerter-Klein K, Cutler GB. Reproductive axis after discontinuation of gonadotropin-releasing hormone analog treatment of girls with precocious puberty: long term follow-up comparing girls with hypothalamic hamartoma to those with idiopathic precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(1):44-9.
44. 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.* 1999;84(12):4480-8.
45. 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.* 2007;92(9):3483-9.
46. van der Sluis IM, Boot AM, Krenning EP, Drop SL, de Muinck Keizer-Schrama SM. Longitudinal follow-up of bone density and body composition in children with precocious or early puberty before, during and after cessation of GnRH agonist therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):506-12.
47. Lazar L, Meyerovitch J, de Vries L, Phillip M, Lebenthal Y. Treated and untreated women with idiopathic precocious puberty: long-term follow-up and reproductive outcome between the third and fifth decades. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;80(4):570-6.
48. Nam HK, Kim HR, Rhie YJ, Lee KH. Serum Anti-Mullerian Hormone Levels in Precocious Puberty Girls according to Stage of GnRH Agonist Treatment. *J Korean Med Sci.* 2017;32(3):475-9.
49. Lazar L, Lebenthal Y, Yackobovitch-Gavan M, Shalitin S, de Vries L, Phillip M, et al. Treated and untreated women with idiopathic precocious puberty: BMI evolution, metabolic outcome, and general health between third and fifth decades. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1445-51.
50. Kim YJ, Lee HS, Lee YJ, Lim JS, Kim SY, Kim EY, et al. Multicenter clinical trial of leuproreotide acetate depot (Lupron Depot 3.75 mg) for efficacy and safety in girls with central precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2013;18(4):173-8.