

Evaluación del tratamiento de la pubertad precoz central con análogos del factor hipotalámico liberador de gonadotrofinas

Dres. Elisabeth M. Boulgourdjian*, Alicia Martínez*, Mirta Gryngarten*, María G. Ropelato*, César Bergadá*, Juan J. Heinrich* y María E. Escobar*

Resumen

Introducción. El tratamiento de pacientes con pubertad precoz central (PPC) se efectúa con análogos del GnRH (análogos del factor hipotalámico liberador de gonadotrofinas). Este tratamiento induce cambios hormonales que hacen retrotraer el desarrollo y modifican el crecimiento. El objetivo fue evaluar la evolución clínica y hormonal de un grupo de niñas con PPC durante el tratamiento con aGnRH y luego de su suspensión.

Población, material y métodos. Se analizó la evolución clínica y hormonal de 80 niñas con PPC durante el tratamiento con acetato de triptorelin o de leuprolide IM cada 28 días. El tiempo de tratamiento fue de $2,3 \pm 0,2$ años. Los datos de 30 niñas también se analizaron luego de la suspensión del tratamiento.

Resultados. El 88% de las pacientes mostró regresión del desarrollo mamario; el vello pubiano se mantuvo estacionario en el 64%. Los niveles séricos de estradiol y FSH disminuyeron desde el primer mes a valores prepuberales manteniéndose suprimidos a lo largo de todo el tratamiento. A un año de haber iniciado el tratamiento, el urocitograma, la longitud uterina y la respuesta de gonadotrofinas en la prueba de GnRH se encontraban en valores prepuberales. El desarrollo mamario se reinició a $0,4 \pm 0,2$ años y la menarca ocurrió luego de $1,3 \pm 0,6$ años de haber suspendido la medicación, a una edad cronológica de $11,3 \pm 0,1$ años. Dieciocho pacientes con PPC idiopática alcanzaron una talla final de $156,1 \pm 1,3$ cm, a $-0,75$ desvíos estándar de la estatura media normal y no diferente de la talla objetivo-genética.

Conclusiones. El tratamiento con aGnRH es efectivo para detener la progresión del desarrollo puberal y probablemente evite el deterioro de la talla final en pacientes con pubertad precoz central.

Palabras clave: pubertad precoz, tratamiento, análogos del GnRH.

Summary

Introduction. The treatment of patients with central precocious puberty (CPP) is based on GnRH analogues (GnRHa). This treatment induces physical changes that cause sexual development involution and growth modification. We analyzed the evolution of a group of girls with CPP during and after withdrawal of treatment with GnRHa.

Population, materials & methods. We have studied the clinical and hormonal outcome of 80 girls with CPP during treatment with depot triptorelin or leuprolide IM every 28 days, for a period of 2.3 ± 0.2 years. The data of 30 girls were also evalu-

ated after withdrawal of therapy.

Results. 88% of patients showed regression of breast development; pubic hair remained stationary in 64%. Estradiol and FSH levels decreased since the first month of treatment to prepubertal values and remained unchanged during therapy. At one year of treatment, the urocitogram, uterine length and the response of gonadotropins to GnRH showed prepubertal values. Breast development was reinitiated at a mean of 0.4 ± 0.2 years and menarche occurred at 1.3 ± 0.6 years after withdrawal of treatment, at a mean age of 11.3 ± 0.1 years. Eighteen patients with idiopathic CPP attained a final height of 156.1 ± 1.3 cm, at -0.75 SD from mean normal height and not different from target height.

Conclusion. The treatment with GnRHa in patients with central precocious puberty was effective to arrest pubertal development and seems to avoid impairment on final height.

Key words: precocious puberty, treatment, GnRH analogues.

INTRODUCCIÓN

La pubertad precoz (PP) en la niña es la aparición de caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años de edad¹. En la pubertad precoz central (PPC) se produce una activación prematura del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal con el consecuente aumento en la producción de esteroides sexuales.

El cuadro se acompaña de aceleración de la velocidad de crecimiento y de la maduración esquelética, la cual alcanza tempranamente el estado adulto. La talla final de las niñas no tratadas habitualmente es inferior a la objetivo-genética.¹

Los objetivos del tratamiento de la PPC son: 1) evitar a las pacientes afectadas los trastornos emocionales secundarios a los cambios físicos producidos fuera de la edad habitual y 2) disminuir la aceleración de la maduración esquelética y evitar así el deterioro de la estatura final.

* División de Endocrinología. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Centro de Investigaciones Endocrinológicas (CEDIE).

Correspondencia: Dra. Elisabeth M. Boulgourdjian. Gallo 1330. (1425) Ciudad de Buenos Aires. Argentina. cedie@cedie.org.ar

Los medicamentos utilizados inicialmente en el tratamiento de la pubertad precoz central fueron el acetato de medroxi-progesterona (AMP)² y el acetato de ciproterona (ACP).³ El AMP actúa inhibiendo la secreción de gonadotrofinas, aunque también posee un marcado efecto antiestrogénico periférico. El ACP actúa bloqueando los receptores de andrógenos y además, ejerce una acción antigonadotrófica. Ambos compuestos producen regresión de los signos de desarrollo puberal. Sin embargo, el efecto sobre la talla final de acuerdo a distintos autores mostró resultados diversos. Por este motivo y debido a los efectos secundarios observados con estos medicamentos, su empleo en la actualidad es limitado.

El tratamiento de elección de la PPC, hoy en día, lo constituyen los análogos del factor hipotalámico liberador de gonadotrofinas (aGnRH).⁴ Estos compuestos sintéticos provienen de modificaciones en la molécula del GnRH endógeno, que les confieren mayor resistencia a la degradación enzimática, prolongando su vida media y aumentan su actividad biológica. Producen una "desensibilización hipofisaria", al disminuir el número de receptores hipofisarios de GnRH y la consiguiente disminución en los niveles circulantes de LH, FSH y esteroides gonadales.⁵

El objetivo del presente trabajo fue evaluar la evolución clínica y hormonal de un grupo de niñas con PPC durante el tratamiento con análogos de GnRH y luego de su suspensión.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se estudiaron 80 niñas con PPC atendidas en la División de Endocrinología del Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" entre enero de 1990 y diciembre de 1998. Los criterios de inclusión fueron: la confirmación del diagnóstico de PPC y haber recibido correctamente el tratamiento durante un lapso mínimo de un año.

El diagnóstico de PPC se basó en los siguientes signos: desarrollo progresivo de caracteres sexuales secundarios, velocidad de crecimiento mayor a la normal, adelanto de la edad ósea (EO) y respuesta "puberal" de las gonadotrofinas en la prueba de GnRH⁶ en niñas menores de 8 años de edad.

En todas las pacientes se realizó tomografía axial computada o resonancia mag-

nética nuclear encefalocraneana. Veintitrés pacientes presentaban historia de enfermedades del sistema nervioso central o alteraciones detectadas mediante imágenes y fueron catalogadas como portadoras de pubertad precoz neurogénica (PPN). En las 57 pacientes restantes no pudo detectarse ninguna causa orgánica y fueron diagnosticadas como pubertad precoz idiopática (PPI).

Las pacientes iniciaron el desarrollo entre los 0,9 y 7,9 años. El tratamiento se inició a una edad media de $7,2 \pm 0,2$ años y duró entre 1 y 7,7 años ($2,3 \pm 0,2$ años). Para el tratamiento de las niñas con PPC se utilizaron dos análogos diferentes del GnRH en su forma de depósito: acetato de triptorelin [D-Trp6]LHRH o acetato de leuprolide [D-Leu6-Pro9Net]LHRH a una dosis de 60-100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y 200-300 $\mu\text{g}/\text{kg}$, respectivamente, administrados cada 28 días. Estos compuestos son diferentes entre sí en cuanto a la estructura molecular y a la potencia relativa con respecto al GnRH natural pero poseen igual efectividad terapéutica, por lo cual los datos fueron analizados en conjunto.

El grado de desarrollo puberal se determinó de acuerdo a los criterios de Tanner.⁷ La talla se determinó usando un estadiómetro especialmente diseñado y se expresó en puntaje de desvíos estándar (SDS), tomando como referencia los datos nacionales.⁸ La talla objetivo-genética (TOG) derivada de la estatura parental fue determinada de acuerdo a Tanner y col.⁹ Un sólo observador (AM) evaluó la EO usando el método de Greulich y Pyle.¹⁰ La talla predicha se calculó de acuerdo al método de Bayley y Pinneau.¹¹ Como medida de la progresión de la EO se calculó el cociente entre la diferencia de las EO y EC ($\Delta\text{EO}/\Delta\text{EC}$) en los diferentes periodos referidos. La talla final (TF) se definió con dos mediciones sucesivas iguales o con una diferencia menor de 0,5 cm en un intervalo mínimo de 6 meses o EO igual o mayor a 15 años. Se excluyeron del análisis del crecimiento las pacientes con PPN ya que en muchos casos la patología de base puede alterar la talla.

La concentración sérica de estradiol (E_2) se determinó, hasta el año 1994, mediante un radioinmunoensayo desarrollado utilizando un anticuerpo policlonal.¹² Posteriormente se utilizó un fluoroinmunoensayo (FIA, DELFIA, Wallac). Ambas metodologías son comparables en cuanto a su

especificidad y al límite de detección de 10 pg/ml.¹³ De acuerdo a los valores de referencia de nuestro laboratorio se consideró puberal a una concentración plasmática de E₂ igual o superior a 14 pg/ml.

El dosaje de gonadotrofinas se realizó hasta el año 1994 por RIA y luego por un método inmunofluorométrico (IFMA, DELFIA, Wallac). El límite de detección para el dosaje de LH y FSH por RIA fue de 1,0 UI/l con coeficientes de variación (CV%) intraensayos e interensayos inferiores a 15,6%.¹⁴ Para la metodología IFMA, el límite de detección para LH fue de 0,05 UI/l con CV% intraensayos e interensayos inferiores a 9,5%,¹⁴ mientras que para FSH, el límite de detección fue de 0,10 UI/l con CV% intraensayos e interensayos inferiores a 7,6%.¹⁴ Los niveles séricos de gonadotrofinas se evaluaron en el estado basal y luego de la administración de GnRH EV. Se consideró "puberal" a una respuesta máxima de LH al GnRH mayor de 15 UI/l (RIA) o mayor de 6 UI/l (IFMA) o a un cociente entre la concentración máxima de LH (LH Máx) y de FSH (FSH Máx) pos-estímulo con GnRH mayor de 1 (RIA) o mayor de 0,3 (IFMA).⁶

El efecto del tratamiento sobre la concentración plasmática de gonadotrofinas (IFMA) basal y en la prueba de GnRH se analizó sólo en un grupo de 30 pacientes. Los resultados obtenidos por RIA no fueron utilizados para evaluar la inhibición gonadotrófica dado que este método determina no sólo la molécula entera de las gonadotrofinas (con actividad biológica) sino también la subunidad α libre (sin actividad biológica) cuyos niveles se encuentran elevados por efecto del análogo.¹⁵

La evaluación citológica hormonal (urocitograma, UCG) se realizó con la técnica descripta por Lencioni.¹⁶ Se calculó el índice de maduración del urocitograma según Meisels,¹⁷ de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$[\text{células superficiales}] + [\text{células intermedias}/2]$$

Se consideró como puberal a un índice de maduración del UCG superior a 30.

En todas las pacientes se realizó ecografía ginecológica con medición de útero y anexos. En nuestra experiencia (datos no publicados), la longitud uterina mayor de 34 mm identifica con un 100% de especificidad y 72% de sensibilidad un desarrollo

uterino de característica puberal.

Se evaluaron las características clínicas y hormonales antes del tratamiento y durante él; en un grupo de 30 pacientes que lo finalizaron se evaluó la evolución clínica y hormonal durante 1 año luego de la suspensión del mismo. Durante el tratamiento se efectuó control clínico cada 4 meses. Las velocidades de crecimiento y el progreso de la EO se calcularon sobre un período de un año completo. Se efectuó dosaje de estradiol basal al mes y a los 6 meses de iniciado el tratamiento y luego anualmente. Se evaluaron las gonadotrofinas basales al mes de iniciado el tratamiento y luego anualmente, mientras que la respuesta de las gonadotrofinas al GnRH fue evaluada sólo anualmente. Luego de finalizado el tratamiento se continuó el control clínico y antropométrico de las niñas. Se determinaron los niveles de estradiol a los 3, 6 y 12 meses mientras que el dosaje de gonadotrofinas basales y en respuesta al GnRH se realizó al año de suspendido el tratamiento.

Dado que no se observaron diferencias significativas en los datos hormonales y ecográficos entre las pacientes con PPI y PPN los resultados se analizaron en conjunto.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

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

Para evaluar los datos auxológicos se utilizó la prueba de Student para muestras apareadas para la comparación de medias y análisis de regresión lineal para la correlación de variables.

El análisis de los cambios hormonales y ecográficos bajo tratamiento y luego de suspendido el mismo se realizó mediante ANOVA para muestras repetidas con prueba de Scheffé luego de la transformación logarítmica de los datos o prueba de Student para muestras apareadas.

Se consideró estadísticamente significativo un valor $p < 0,05$.

RESULTADOS

Evolución bajo tratamiento

Los datos auxológicos de las pacientes al inicio del tratamiento se muestran en la *Tabla 1*.

Por efecto del tratamiento, el 88% de las pacientes mostró regresión del desarrollo mamario mientras que en las demás éste se mantuvo estacionario. Esta regresión pudo

observarse desde el primer control clínico. El desarrollo del vello pubiano permaneció estacionario en el 64% de las niñas, progresó en 27% y disminuyó en 9%. Veinticuatro pacientes del total de ochenta tuvieron, al inicio del tratamiento, una hemorragia genital leve y transitoria. Ninguna volvió a presentar este signo durante todo el período restante de tratamiento.

La concentración sérica de E_2 disminuyó desde el primer mes de tratamiento de

$30 \pm 2,4$ pg/ml a niveles prepuberales de $12 \pm 0,46$ pg/ml y se mantuvo baja a lo largo de todo el tratamiento (Gráfico 1, Tabla 2).

La concentración de LH y FSH basal y en respuesta a la prueba de GnRH al inicio del tratamiento fue determinada por RIA en 50 pacientes y por IFMA en las 30 restantes. Las concentraciones basales de LH y FSH fueron de $3,3 \pm 0,45$ y $3,2 \pm 0,26$ UI/l (RIA) y $0,86 \pm 0,27$ y $3,6 \pm 0,57$ (IFMA), respectivamente. La concentración máxima de LH (LH Máx) fue de $32,2 \pm 3,2$ y $13,6 \pm 2,7$ UI/l para RIA e IFMA, respectivamente. La concentración máxima de FSH en respuesta al GnRH (FSH Máx) fue de $10,23 \pm 0,8$ y $11,7$ UI/l utilizando RIA e IFMA, respectivamente (Tabla 2, Gráfico 2). La relación LH Max/FSH Max durante la prueba de GnRH fue $3,5 \pm 0,35$ y $1,4 \pm 0,17$ para RIA e IFMA, respectivamente.

Se observó una tendencia a la disminución de los niveles basales de LH desde el primer mes de tratamiento alcanzando diferencias significativas en relación con los niveles pretratamiento recién al final del segundo año (Tabla 2, Gráfico 3) y la respuesta de ambas gonadotropinas en la prueba de GnRH mostró una disminución significativa en el estudio efectuado al año de iniciado el tratamiento (Tabla 2, Gráficos 2 y 3).

Antes de iniciar el tratamiento, el índice de maduración del UCG fue de $50,8 \pm 1,8$ y de $23,2 \pm 1,6$ al final de primer año ($p < 0,0001$). La longitud uterina disminuyó en igual período de $39,2 \pm 1,2$ mm a $33,4 \pm 1,1$ mm ($p = 0,0004$).

La velocidad de crecimiento disminuyó de $8,3 \pm 0,67$ cm/año en el año previo a $5,9 \pm$

TABLA 1. Datos auxológicos de pacientes con pubertad precoz (PP) central al inicio del tratamiento

	PP idiopática (n= 57)	PP neurogénica (n= 23)	Grupo total (n= 80)
Edad cronológica (años)	$7,3 \pm 0,2$	$7,0 \pm 0,4$	$7,2 \pm 0,2$
Edad ósea (años)	$9,5 \pm 0,3$	$8,7 \pm 0,5$	$9,3 \pm 0,2$
Talla (SDS)	$1,8 \pm 0,1$	$1,1 \pm 0,4$	$1,6 \pm 0,1$
Velocidad de crecimiento (cm/año)	$8,7 \pm 0,9$	$7,6 \pm 1,2$	$8,3 \pm 0,7$

GRÁFICO 1

Concentración plasmática de estradiol en 30 niñas con pubertad precoz central antes, durante y luego de suspendido el tratamiento con aGnRH.

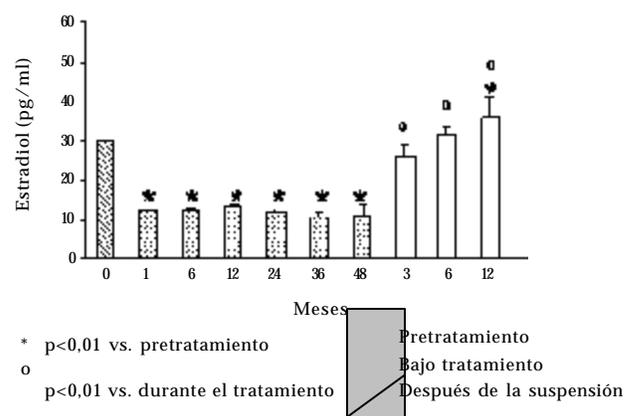


TABLA 2. Niveles de estradiol y gonadotropinas (IFMA) basales y máxima respuesta al GnRH antes del tratamiento, durante él y luego de su suspensión en niñas con PPC tratadas con aGnRH.

	Estradiol (pg/ml) (n= 30)	LH (UI/l) (n= 30)		FSH (UI/l) (n= 30)	
		Basal	Máx	Basal	Máx
Pretratamiento	$30 \pm 2,4$	$0,86 \pm 0,27$	$13,6 \pm 2,7$	$3,6 \pm 0,57$	$11,7 \pm 1,3$
1 mes tratamiento	$12 \pm 0,46^{**}$	$0,43 \pm 0,10$		$0,67 \pm 0,13^{**}$	
1 año tratamiento	$13 \pm 0,58^{**}$	$0,38 \pm 0,06$	$0,76 \pm 0,12^{**}$	$1,2 \pm 0,16^{**}$	$1,5 \pm 0,23^{**}$
2 años tratamiento	$11 \pm 0,67^{**}$	$0,21 \pm 0,04^*$	$0,52 \pm 0,09^{**}$	$1,0 \pm 0,29^{**}$	$1,2 \pm 0,30^{**}$
1 año postratamiento	$36 \pm 4,6$	$2,9 \pm 0,31$	$21,3 \pm 6,0$	$4,3 \pm 0,34$	$8,1 \pm 0,85$

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ vs. pretratamiento

Máx: máxima concentración post estímulo con GnRH

0,23, $4,9 \pm 0,26$ cm/año y $5,0 \pm 0,38$ cm/año, durante el primero, segundo y tercer año de tratamiento respectivamente ($p < 0,01$).

La velocidad de maduración esquelética ($\Delta EO/\Delta EC$) fue de $1,04 \pm 0,07$; $0,79 \pm 0,09$ y $0,62 \pm 0,10$ al final del primero, segundo y tercer año de tratamiento, respectivamente.

Evolución consecutiva a la suspensión del tratamiento

Treinta de las 80 pacientes suspendieron el tratamiento a una edad cronológica media de $10,0 \pm 0,4$ años y una edad ósea de $12,0 \pm 0,9$ años. El desarrollo mamario se reinició a los $0,4 \pm 0,2$ años y la menarca ocurrió a los $11,3 \pm 0,1$ años de EC, $1,3 \pm 0,6$ años luego de la interrupción terapéutica (rango: 3 meses-2,7 años). El resto de las pacientes se encuentra aún en tratamiento.

A los 3 meses de la suspensión, la concentración sérica de E_2 fue significativamente mayor que los niveles durante el tratamiento y continuó incrementándose hasta alcanzar valores superiores a los anteriores al tratamiento al año de la suspensión (Tabla 2, Gráfico 1).

Los niveles de LH basal y la concentración máxima (LH máx) determinados por IFMA luego de 1 año de suspendido el tratamiento fueron significativamente mayores que los valores durante el tratamiento y aún más elevados que los del período pretratamiento. La misma situación ocurrió con las concentraciones plasmáticas de FSH, excepto que la FSH máxima no alcanzó los valores pretratamiento (Tabla 2, Gráficos 2 y 3). De esta forma, al año de suspendida la administración de análogos de GnRH, se observó una respuesta gonadotrófica predominante de LH, indicativa de reactivación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal.

Durante el año siguiente a la suspensión del tratamiento, la velocidad de crecimiento se incrementó, aunque no significativamente, a $5,8 \pm 0,29$ cm/año. El avance de la edad ósea ($\Delta EO/\Delta EC$) fue de $1,0 \pm 0,37$.

Un grupo de 18 pacientes con PPC idiopática alcanzó una estatura final media de $156,1 \pm 1,3$ cm, equivalente a $-0,75$ DE de la población general, no diferente de la talla objetivo-genética, que fue de $159,5 \pm 1,5$ cm (Gráfico 4). En este grupo, la predicción de la talla final al inicio del tratamiento fue de $155,3 \pm 1,6$ cm y de $157,0 \pm 1,2$ cm en el momento de la suspensión; ambas cifras no

difirieron entre sí ni con la estatura final. Esta mostró una correlación positiva con la TOG ($r = 0,51$; $p = 0,04$), la predicción de talla al inicio ($r = 0,67$; $p = 0,002$) y el PDE de talla al inicio del tratamiento ($r = 0,56$; $p = 0,01$). No hubo correlación significativa entre la estatura final y la edad ósea de inicio. En 13/16 pacientes, la talla final se ubicó dentro del rango de la TOG ($TOG \pm 8,5$ cm), en 2/16 por encima y sólo en una paciente por debajo de él.

DISCUSIÓN

En el ser humano, la pubertad se inicia con incremento de la secreción pulsátil del factor hipotalámico liberador de gonadotropinas, GnRH. La secreción de esta

GRÁFICO 2

Concentraciones plasmáticas de LH (IFMA) en condiciones basales y luego del estímulo con GnRH antes, durante y luego de suspendido el tratamiento con aGnRH en 30 niñas con pubertad precoz central. Obsérvese que la escala que expresa las concentraciones basales de LH es logarítmica.

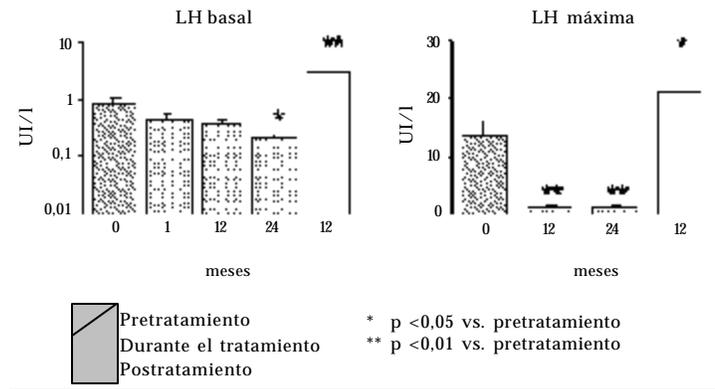
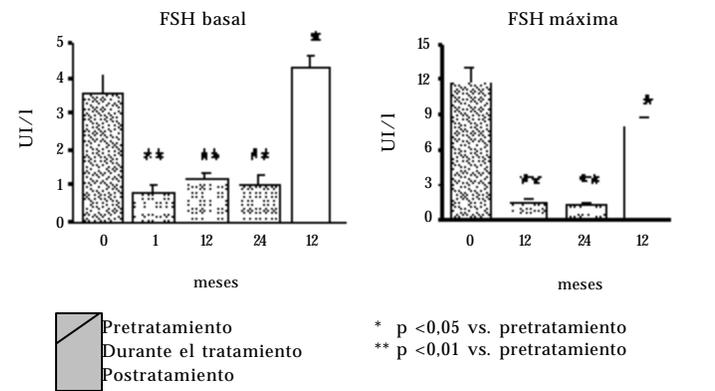


GRÁFICO 3

Concentraciones plasmáticas de FSH (IFMA) en condiciones basales y luego del estímulo con GnRH antes, durante y luego de suspendido el tratamiento con aGnRH en 30 niñas con pubertad precoz central.



hormona estimula la liberación, también pulsátil, de las hormonas gonadotróficas LH y FSH. Al estimular la secreción de esteroides en las gónadas, estas hormonas inducen el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios propios de este período vital. La infusión endovenosa continua de GnRH induce una disminución de la secreción de gonadotrofinas a través de un mecanismo conocido como de desensibilización.⁵ Los agonistas del GnRH de acción prolongada, inyectados en forma intramuscular, ejercen un efecto similar al que produce la infusión endovenosa continua. Es por ello que estos compuestos han sido utilizados como agentes antigonadotróficos en el tratamiento de la pubertad precoz central en EE.UU. y Europa desde el año 1979, mientras que en nuestro país se dispone de ellos desde el año 1987.

En el presente estudio se evaluaron los efectos del tratamiento con análogos del GnRH en 80 niñas con PPC y la evolución luego de su suspensión en 30 de ellas. La involución del desarrollo mamario, la disminución de la velocidad de crecimiento y la adecuada maduración esquelética observadas en nuestras pacientes coinciden con lo ya publicado ampliamente en la bibliografía. La progresión del desarrollo o la falta de involución del vello pubiano en la mayoría de nuestras pacientes también está de acuerdo con lo observado por otros autores. Este último fenómeno podría explicarse porque la adrenarca y la gonadarca en la pubertad son procesos independientes y controlados por diferentes mecanismos.¹⁸

Los niveles séricos de E_2 , que se encon-

traban elevados antes de iniciar el tratamiento, disminuyeron con él a niveles cercanos al límite de detección del método utilizado para el dosaje. El E_2 es la hormona clave que produce la aceleración de la velocidad de crecimiento, de la maduración esquelética y el desarrollo mamario en las niñas con PPC. Oerter y col.¹⁹ sugieren que la disminución de los niveles de E_2 a valores prepuberales es el mejor índice de la eficacia del tratamiento y proponen un nuevo método ultrasensible para su dosaje, de suficiente sensibilidad para detectar variaciones muy pequeñas de concentraciones plasmáticas de estradiol.¹⁹ Debido a que la mayoría de los ensayos para estradiol disponibles en nuestro medio carecen de la suficiente sensibilidad para monitorear la efectividad del tratamiento, éste es habitualmente controlado midiendo los niveles séricos de gonadotrofinas.

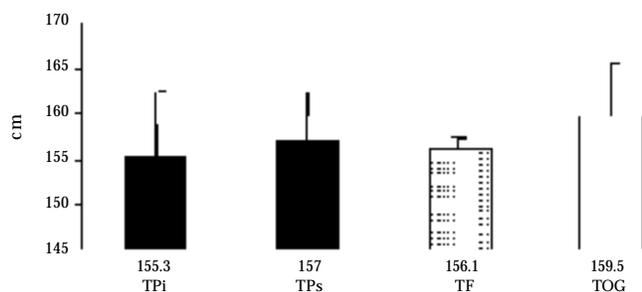
Con el advenimiento de los inmunoensayos de LH y FSH ultrasensibles (IFMA, IQMA) es de esperar que el dosaje de gonadotrofinas por tales métodos en situación basal sea útil para monitorear el tratamiento en estas pacientes. Sin embargo, aun con esta metodología, en el presente estudio, recién a los 2 años de tratamiento los niveles basales de LH disminuyeron en forma significativa. Otro método para valorar la efectividad del tratamiento es la secreción de gonadotrofinas en respuesta a la administración endovenosa de GnRH. En nuestras pacientes, los resultados de esta prueba mostraron características similares a las prepuberales al año de tratamiento. Estos datos concuerdan con los de otros autores,²⁰ sugiriendo que esta es la forma más adecuada de medir el grado de supresión gonadotrófica producida por los análogos del GnRH.

El UCG es un método útil y no invasivo para determinar la intensidad del estímulo estrogénico de las pacientes. De acuerdo con Meisels, el índice de maduración normal del UCG en edad prepupal es de 30 como máximo. En el control efectuado al año de tratamiento, todas nuestras pacientes presentaban el índice de maduración del UCG en valores prepuberales, indicando una adecuada supresión de la esteroidogénesis ovárica durante ese período.

Otro método útil e incruento para evaluar la efectividad del tratamiento es el estudio de las características de los genitales

GRÁFICO 4

Talla predicta inicial (TPi) y al final del tratamiento (TPs), talla final (TF) y talla objetivo-genética (TOG) de 18 niñas con pubertad precoz central idiopática tratadas con aGnRH.



internos por ultrasonografía. La longitud uterina, incrementada en nuestras pacientes antes de iniciar el tratamiento, disminuyó significativamente, tal como fue descrito por otros autores.²¹

Está bien establecida la reversibilidad de la supresión hipofisaria producida por los aGnRH.²⁰ La interrupción del tratamiento con estas drogas es seguida por rápido desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, en tanto que la menstruación aparece en un período variable después de la suspensión, que oscila entre 0,1-4,3 años.²² Las 30 pacientes de este estudio reiniciaron la pubertad dentro de estos límites de tiempo.

En nuestras pacientes, los niveles de E₂ 3 meses después de la suspensión fueron similares a los del pretratamiento, en coincidencia con la reaparición del desarrollo mamario. La respuesta de las gonadotrofinas al GnRH fue de tipo puberal al año de suspendido el tratamiento, con el predominio de LH sobre FSH característico de la pubertad.

Es sabido que las niñas con PP no sometidas a tratamiento sufren un deterioro importante de su estatura adulta.¹ Por este motivo, sería éticamente inaceptable dejar pacientes sin tratamiento, con el fin de tener un grupo control. En un grupo histórico de niñas con PP sin tratamiento, controladas en nuestra División, la estatura final fue de $149,2 \pm 5,07$ cm, a $-2,16$ DE con respecto a la población normal.²³ Se publicaron numerosos trabajos evaluando el efecto de diferentes agonistas del GnRH sobre el crecimiento.²⁴ Sin embargo, existen controversias acerca de la efectividad del tratamiento para mejorar la talla final. Los análogos actúan disminuyendo la aceleración de la maduración esquelética y estabilizando la velocidad de crecimiento en valores prepuberales normales. Diversos autores demostraron que el tratamiento incrementó la talla final en relación con la predicción de talla antes de iniciar el tratamiento.²⁴⁻²⁸ Las pacientes de nuestro grupo alcanzaron una talla final normal, a $-0,75$ DE de la registrada en la población general, ubicándose la mayoría de ellas dentro del rango de la TOG o por encima de él; es decir, el tratamiento preservó el potencial de crecimiento dentro del rango determinado genéticamente. Por otra parte, la talla final no difirió de la predicha al

inicio del tratamiento. Aunque el número de pacientes es pequeño, podríamos inferir que la terapéutica instituida evitó un mayor deterioro de la talla. El hecho de que nuestras pacientes no obtuvieran una talla final significativamente mayor que la TP al inicio puede deberse, en parte, a que iniciaron el tratamiento a una edad cronológica relativamente avanzada. Paul y col.²⁸ y Kletter y Kelch²⁴ refirieron mejores resultados sobre la talla final en las pacientes que inician tratamiento a edades más tempranas (5 y 6 años, respectivamente).

Se ha tratado de establecer un factor auxológico de predicción del efecto del tratamiento sobre la talla final. Oostdijk y col.²⁹ encontraron una correlación positiva entre la talla final y la talla al inicio del tratamiento. Por otro lado, Kauli y col.³⁰ y Oerter y col.²⁶ describieron una correlación negativa entre la talla final y la edad ósea al inicio del tratamiento, mientras que Paul y col.²⁸ refirieron una correlación positiva entre la talla final y la talla de acuerdo a la edad ósea al inicio, así como una correlación negativa con la edad cronológica inicial. En nuestras pacientes, la talla final se correlacionó en forma positiva con la talla al inicio del tratamiento y con la TOG.

El único efecto indeseable observado fue la aparición, en algunos casos, de sangrado genital al inicio del tratamiento. Este signo se debe al efecto estimulante inicial del análogo de GnRH sobre la secreción de gonadotrofinas, que se transforma luego en inhibición al producirse el fenómeno de "desensibilización". La administración previa de medroxiprogesterona y durante las dos primeras semanas después de la primera dosis de aGnRH disminuye la estimulación gonadotrófica inicial y posiblemente también, por un efecto directo sobre los receptores estrogénicos, hace menos probable la posibilidad de sangrado.

CONCLUSIÓN

En conclusión, el tratamiento de niñas con PPC con agonistas del GnRH fue efectivo para reducir rápidamente y en forma prolongada la secreción de gonadotrofinas y estradiol a niveles prepuberales, deteniendo la progresión del desarrollo puberal sin efectos adversos manifiestos importantes. Después de la suspensión del tratamiento, se observó una adecuada reactiva-

ción del eje gonadotrófico. Aunque el comienzo del tratamiento en nuestras pacientes fue relativamente tardío, la estatura final se ubicó dentro del rango de la talla objetivo-genética, evitando el deterioro progresivo que se observa en las niñas con pubertad precoz sin tratamiento. ■

REFERENCIAS

- Kaplan SL, Grumbach MM. Pathogenesis of sexual precocity. En: Grumbach MM, Sizonenko PC, Aubert ML, eds. Control of the Onset of Puberty. Baltimore: Williams and Wilkins, 1990: 620-668.
- Lee PA. Medroxyprogesterone therapy for sexual precocity in girls. *Am J Dis Child* 1981;135:443-445.
- Werder EA, Murset G, Zachmann M, Brook CGD, Prader A. Treatment of precocious puberty with cyproterone acetate. *Pediatr Res* 1974;8:248-256.
- Kaplan SL, Grumbach MM. Pathophysiology and treatment of sexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 785-789.
- Conn PM, Crowley WF. Gonadotropin-releasing hormone and its analogues. *N Engl J Med* 1991; 324: 93-103.
- Lee PA. Laboratory monitoring of children with precocious puberty. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148: 369-76.
- Marshall WA, Tanner JM. Variations in patterns of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969; 44: 291-303.
- Lejarraga H, Orfila G. Estándares para talla y peso de niños y niñas argentinos desde el nacimiento hasta la madurez. *Arch. argent. pediatr* 1987; 85: 209-222.
- Tanner JM, Goldstein H, Whitehouse RH. Standards for children's height at ages 2-9 years allowing for height of parents. *Arch Dis Child* 1970; 45: 755-762.
- Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist, 2a. ed. Palo Alto: Stanford University Press, 1959.
- Bayley N, Pinneau SR. Tables of predicting adult height from skeletal age: Revised for use with the Greulich & Pyle hand standard. *J Pediatr* 1952; 40: 423-441.
- Escobar ME, Rivarola MA, Bergadá C. Plasma concentration of estradiol-17 β in premature telarche and in different types of sexual precocity. *Acta Endocrinol* 1976; 81: 351-361.
- Ballerini MG, Ropelato MG, Gruñeiro L, Bozzo G, Escobar ME, Heinrich JJ. Estradiol (E₂). Determinación de la sensibilidad funcional de inmunoensayos (IEs) radioisotópicos y no radioisotópicos. *Rev Arg Endoc Metabol* 1999; 36 (suple): 86.
- Ropelato MG, Escobar ME, Gottlieb S, Bergadá C. Gonadotropin secretion in prepubertal normal and agonadal children evaluated by ultrasensitive time-resolved immunofluorometric assays. *Horm Res* 1997; 48: 164-172.
- Lahlou N, Roger M, Chaussain JL, Feinstein MC, Sultan C, Toublanc JE, Schally AV, Scholler R. Gonadotropin and α -subunit secretion during long term pituitary suppression by D-Trp6-luteinizing hormone-releasing microcapsules as treatment of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metabol* 1987; 65: 946-953.
- Lencioni L. El urocitograma. Buenos Aires: Panamericana, 1972.
- Meisels A. The maturation value. *Acta Cytol (Baltimore)* 1967; 11: 249-251.
- Oostdijk W, Hummelink R, Odink RJH, Partsch CJ, Drop SLS, Lorenzen F, Sippell WG, van der Velde EA, Schultheiss H. Treatment of children with central precocious puberty by a slow-release gonadotropin-releasing hormone agonist. *Eur J Pediatr* 1990; 149: 308-313.
- Oerter Klein K, Baron J, Barnes KM, Pescovitz O, Cutler GB. Use of an ultrasensitive recombinant cell bioassay to determine estrogen levels in girls with precocious puberty treated with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2387-2389.
- Lee PA. Central precocious puberty. An overview of diagnosis, treatment and outcome. *Endocrinol Metabol Clin N Am* 1999; 28: 901-918.
- Boek Jensen AM, Brocks V, Holm K, Laursen EM, Müller J. Central precocious puberty in girls: Internal genitalia before, during, and after treatment with long-acting gonadotropin-releasing hormone analogues. *J Pediatr* 1998; 132:105-108.
- Jay N, Mansfield MJ, Blizzard RM, Crowley WF Jr., Schoenfeld D, Rhubin L, et al. Ovulation and menstrual function of adolescent girls with central precocious puberty after therapy with gonadotropin-releasing hormone agonists. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:890-894.
- Boulgourdjian E, Escobar ME, Martínez A, Heinrich JJ, Bergadá C. Bone age at discontinuation of medroxyprogesterone acetate therapy in girls with precocious puberty: Effect on final height. *Horm Res* 1995; 44:12-16.
- Kletter GB, Kelch RP. Effects of gonadotropin-releasing hormone analog therapy on adult stature in precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 331-334.
- Pescovitz O, Comité F, Hench K, et al. The National Institutes of Health experience with precocious puberty: diagnostic subgroups and response to short-term LHRH analog therapy. *J Pediatr* 1986; 108: 47-54.
- Oerter KE, Manasco P, Barnes KM, Jones J, Hill S, Cutler JR GB. Adult height in precocious puberty after long-term treatment with deslorelin. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 1235-1240.
- Brauner R, Adan L, Malandry F, Zantleifer D. Adult height in girls with idiopathic precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 415-420.
- Paul D, Conte FA, Grumbach MM, Kaplan SL. Long-term effect of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on final and near-final height in 26 children with true precocious puberty treated at a median age of less than 5 years. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 546-551.
- Oostdijk W, Rikken B, Schreuder S, Otten B, Odink R, et al. Final height in central precocious puberty after long-term treatment with slow release GnRH agonist. *Arch Dis Child* 1996; 75: 292-297.
- Kauli R, Kornreich L, Laron Z. Pubertal development, growth and final height in girls with sexual precocity after therapy with the GnRH analogue D-TRP-6-LHRH. *Horm Res* 1990; 33:11-17.