



doi: 10.35366/106025

Controversias en el manejo de la pubertad precoz

Controversies in the management of precocious puberty

Iñaki González Baqué,^{*,‡} Ana Paola López López,[‡] Ana Paula González Mereles,[‡] Sletza Lissette Arguinzoniz Valenzuela[‡]

Citar como: González BI, López LAP, González MAP, Arguinzoniz VSL. Controversias en el manejo de la pubertad precoz. An Med ABC. 2022; 67 (2): 100-108. <https://dx.doi.org/10.35366/106025>

RESUMEN

Los análogos de hormona liberadora de gonadotropinas son el tratamiento de elección para pubertad precoz central desde hace muchos años. Sus objetivos principales son recuperar el potencial de crecimiento comprometido por la fusión prematura de los cartilagos de crecimiento y evitar secuelas psicosociales derivadas de una pubertad temprana. Por lo general son eficaces, seguros y bien tolerados. Sin embargo, muchos de los estudios que reportan sus beneficios son inconsistentes. Asimismo, existen ciertas controversias sobre los posibles efectos negativos de los análogos en el peso y el perfil metabólico, la densidad mineral ósea y la función reproductiva en la vida adulta. El objetivo de esta revisión es analizar los efectos positivos y negativos de la hormona liberadora de gonadotropinas a largo plazo en talla, composición corporal, densidad mineral ósea y función reproductiva en pacientes con pubertad precoz central.

Palabras clave: Pubertad precoz, análogos de hormona liberadora de gonadotropina, talla final, composición corporal, fertilidad.

ABSTRACT

Gonadotropin-releasing hormone analogs have been the treatment of choice for central precocious puberty for many years. Its main objectives are to recover the growth potential compromised by the premature fusion of the growth plates and to avoid psychosocial sequelae derived from early puberty. They are generally effective, safe, and well tolerated. However, many of the studies reporting its benefits are inconsistent. In addition, there are also some controversies about the potential negative effects of analogs on weight and metabolic profile, bone mineral density and reproductive function in adult life. The objective of this review was to analyze the long-term positive and negative effects of gonadotropin-releasing hormone analogs, body composition, bone mineral density and reproductive function in patients with central precocious puberty.

Keywords: Precocious puberty, gonadotropin-releasing hormone analogs, final height, body composition, fertility.

Abreviaturas:

GnRH α = Análogos de hormona liberadora de gonadotropina.

DMO = Densidad mineral ósea.

EO = Edad ósea.

HHG = Eje hipotálamo-hipófisis-gónada.

PP = Pubertad precoz.

PPC = Pubertad precoz central.

* Departamento de Endocrinología Pediátrica, Hospital Ángeles Lomas.

‡ Departamento de Endocrinología Pediátrica, Centro Médico ABC Campus Santa Fe, The American British Cowdray Medical Center.

Correspondencia:

Iñaki González Baqué

E-mail: drinakigb@gmail.com



INTRODUCCIÓN

La pubertad es sin duda la transformación más dramática y sensible de la vida postnatal.^{1,2} Durante esta etapa se adquieren las características sexuales secundarias y de manera progresiva se logra la maduración sexual y la capacidad reproductiva.³

La pubertad no es un evento aislado, sino la culminación de una serie de pasos madurativos que inician en el útero y continúan durante el periodo neonatal;^{4,5} durante los primeros meses de vida el lactante experimenta una activación transitoria del eje hipotálamo-hipófisis-gónada (HHG) conocida como «minipubertad».⁶ Subsecuentemente, el eje HHG se mantiene inactivo hasta el inicio de la pubertad.^{7,8}

La pubertad se caracteriza por un aumento en la amplitud y frecuencia de los pulsos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH, por sus siglas en inglés), que a su vez promueve la secreción hipofisaria de hormona folículo estimulante y hormona luteinizante (FSH y LH, por sus siglas en inglés), provocando la activación de la función gonadal.⁹

Clínicamente la pubertad se define como la aparición de caracteres sexuales secundarios: presencia de botón mamario en las niñas e incremento de volumen testicular ≥ 4 mL en los niños. El tiempo en el que se desarrolla normalmente la pubertad varía enormemente. De manera clásica, empieza entre los ocho y 13 años en las niñas y entre los nueve y 14 años en los niños.^{1,10} Se considera pubertad precoz (PP) cuándo la aparición de los caracteres sexuales secundarios ocurre antes de los ocho años en las niñas o de los nueve años en los niños (-2.5 desviaciones estándar por debajo de la media poblacional).¹¹⁻¹³ Aun así, según algunos estudios y dependiendo de la población estudiada, el desarrollo de la pubertad puede comenzar a los 7.6 años en las niñas y 7.7 años en los niños.¹⁴

La PP incluye todo un espectro de trastornos que pueden manifestarse, ya sea con el desarrollo progresivo de caracteres sexuales secundarios (PP progresiva o completa) u ocasionalmente como formas incompletas (telarca, adrenarca o menarca prematuras aisladas).¹⁵ Aunque aún no hay un consenso claro, a la telarca en niñas entre siete y ocho años se le conoce como «zona gris» y clínicamente es referida como «pubertad acelerada, pubertad normal temprana o variante rápidamente progresiva de telarca».¹⁴ La pubertad rápidamente progresiva es aquella en la que transcurren menos de seis meses entre un estadio de Tanner y otro.¹⁶

La pubertad precoz central (PPC), debida a una activación temprana del eje HHG, es la forma más

frecuente de la PP.¹² Ocurre en aproximadamente 1:5,000 a 10,000 niños, con una ratio mujer-hombre de 3:1 a 23:1.¹³ Está reportado que la incidencia es más alta en niños adoptados.¹⁷

Las niñas típicamente presentan formas idiopáticas, mientras que los niños desarrollan PPC debido lesiones orgánicas (malformaciones congénitas, tumores, infecciones, entre otros).¹³ Se sospecha que factores genéticos (mutaciones en *KISS1*, *KISS1R*, *MKRN3* y *DLK1*),^{18,19} patrón secular, etnia, estado nutricional y cambios ambientales están involucrados en la patogénesis de la PPC,^{12,13,20} aunque el mecanismo de acción específico aún se desconoce.⁸

El diagnóstico de PPC en la infancia es complicado y debe ser confirmado con un incremento en los niveles, basales y/o estimulados (*Tabla 1*), de gonadotropinas y esteroides sexuales, un crecimiento acelerado y una edad ósea adelantada.^{14,15} En todas las niñas y niños menores de seis años se debe hacer una resonancia magnética cerebral y de hipófisis con contraste para descartar lesiones orgánicas.^{21,22} Los hallazgos de un ultrasonido abdominopélvico no son criterios diagnósticos para PPC; sin embargo, un volumen ovárico > 2 mL es consistente con estimulación por gonadotropinas; mientras que un tamaño uterino > 3.5 -4 cm y la relación cuerpo-cuello uterino > 1 reflejan acción estrogénica.²³⁻²⁵

Si la PPC no es diagnosticada y tratada en etapas tempranas puede adelantar la maduración esquelética, comprometer la talla final y causar incongruencia entre el desarrollo psicológico y físico.^{14,27} Además, el desarrollo de caracteres sexuales de manera prematura está relacionado a un incremento en la ocurrencia de síndrome metabólico, dislipidemia, disglucemia, eventos cardiovasculares, hiperandrogenismo y realización de conductas de riesgo (inicio de vida sexual a edades tempranas, alcoholismo, tabaquismo y toxicomanías).^{12,13,16,28,29} Se sabe que la menarca temprana es un factor de riesgo de desarrollar cáncer de mama.³⁰

Los análogos de GnRH (GnRHa) son el tratamiento médico de elección para la PPC progresiva.^{12,13} Los análogos derivan de la sustitución bioquímica de los aminoácidos 6 y 10 de la molécula nativa de GnRH, lo que incrementa su resistencia a la degradación enzimática y la afinidad por el receptor hipofisario de GnRH, provocando la desensibilización del receptor y finalmente la inhibición de la secreción de LH y en menor medida de FSH.³¹ Existen diferentes principios activos y formulaciones disponibles: mensuales, trimestrales y semestrales (*Tabla 2*). Aunque se prefieren los análogos de depósito debido a que favore-

Tabla 1: Valores diagnósticos de hormona luteinizante para pubertad precoz.²⁶

Prueba	Etapas	Valores (UI/L)	Método	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
LH basal	Prepuberal	< 0.3	ICMA	93	100
	Puberal	> 0.3			
		Gris 0.3-0.83	ICMA	77	100
		Definitivo > 0.83			
GnRHa	Puberal	> 4.9	ICMA	78	79
Pico de LH	Puberal	> 6.7	ECLIA	94	100
Leuprolide (20 µg/kg)	Puberal	(30 minutos) > 9.2	ICMA	NA	NA
LH estimulada	Puberal	(2 horas) > 5	ICMA	78	100
Leuprolide (20 µg/kg) + estradiol estimulado	Puberal	(24 horas) 50 pg/mL	ICMA	100	100
Leuprolide (500 µg/kg) LH estimulada	Puberal	(3 horas) > 5.5	ECLIA	93	100
Triptorelina (0.1 mg) LH estimulada	Puberal	(60 minutos) > 6	ICMA	89	91
Triptorelina (0.1 mg/m ²) LH estimulada	Puberal	(3 horas) > 8	ECLIA	76	100
Triptorelina (0.1 mg/m ²) + estradiol estimulado	Puberal	(24 horas) > 80 pg/mL	ECLIA	94	100

LH = hormona luteinizante (por sus siglas en inglés), ICMA = quimioinmoluminiscencia, GnRHa = análogos de hormona liberadora de gonadotropina, ECLIA = Electroquimioluminiscencia.

cen el apego, la elección farmacológica depende de la experiencia del médico, las necesidades del paciente y las regulaciones gubernamentales. No hay estudios que demuestren la superioridad de un medicamento sobre otro.^{16,32}

El tratamiento con GnRHa se ha usado desde hace más de 30 años.³³ Los análogos son generalmente seguros y bien tolerados. Reacciones locales como hematomas, dolor, reacción en el sitio de inyección y abscesos estériles son los efectos adversos más comunes, seguidos de síntomas menores de tipo menopáusico (sensación de calor, dolor de cabeza y náusea),¹⁶ la anafilaxia es extremadamente rara.³⁴

En la última década, el uso global de los GnRHa ha demostrado que son medicamentos eficaces.⁸ Sin embargo, los estudios reportados son inconsistentes debido a la cantidad y tipo de variables, incluyendo la talla genética, las características puberales iniciales y objetivos de respuesta al tratamiento; además, no existen ensayos clínicos controlados.^{8,27} Asimismo, existen ciertas controversias sobre los posibles efectos negativos de los análogos en el peso y el perfil metabólico, la densidad mineral ósea y la función reproductiva en la vida adulta.^{12,13,35}

El objetivo de esta revisión es analizar los efectos de los GnRHa a largo plazo en talla, composición corporal, DMO y función reproductiva en pacientes con PPC.

Tabla 2: Formulaciones de análogos de hormona liberadora de gonadotropina disponibles (varían según el país).²⁶

GnRHa	Intervalo	Dosis, mg
Acetato de leuprolide	Mensual	3.75
		7.50
		11.25
		15.00
Triptorelin pamoate	Trimestral	11.25
		30.00
	Mensual	3.75
		11.25
Acetato de histerelina	Semestral	22.50
	Anual	50 (65 µg/día)

GnRHa = análogos de hormona liberadora de gonadotropina

TALLA FINAL

A pesar de que el tratamiento con GnRHa se ha usado de manera extensa desde 1980, no existen ensayos clínicos controlados que evalúen su efectividad en la talla final.³⁶ La gran mayoría de los estudios indican que existe algún beneficio en la estatura; sin embargo, muchos de ellos se ven limitados porque el

efecto de los GnRHa se analiza comparando la talla alcanzada con la predicción de talla antes del inicio del tratamiento o con cohortes históricas de pacientes no tratados.⁸

La valoración de la edad ósea (EO) es esencial en el manejo de pacientes con PPC, pues identifica las formas rápidamente progresivas con compromiso en la talla adulta que requieren tratamiento y ayuda a monitorizar su eficacia (la desaceleración de la EO es un efecto deseable del uso de los GnRHa).⁸ Además, es de suma importancia para definir el tiempo adecuado para discontinuar el tratamiento, pues aunque la edad de interrupción de los GnRHa no está claramente definida en ninguna guía internacional, los mejores resultados en talla final se obtienen cuando el tratamiento se suspende alrededor de los 12-12.5 años en las niñas y de 13.5 años en los niños.^{8,37} Sin embargo, aunque la EO es muy útil en el diagnóstico y manejo de la PP, no podemos olvidar que su interpretación puede estar comprometida por la variación interobservador e intraobservador y que las tablas de Bayley-Pinneau para predicción de talla basadas en la misma fueron desarrolladas para estimar la talla en una población sana.³⁷ De hecho, en los pacientes con PPC, la predicción de talla basada en las tablas de EO promedio y/o EO avanzada es poco fidedigna, pues ambas (especialmente la de EO avanzada) sobrestiman la talla final (3.7-5.9 cm en niñas, e incluso más en niños en cohortes históricas).^{12,13}

Por otro lado, la comparación de la talla adulta de pacientes tratados con PPC con la de casos históricos tiene un valor limitado, pues esos datos son extrapolados de un reducido número de pacientes, que habitualmente son los casos más severos, y que no toman en cuenta el patrón secular del crecimiento humano a lo largo del tiempo.⁸ Además, los estudios suelen ser heterogéneos en la selección de pacientes y las características del tratamiento (edad cronológica y EO al diagnóstico y al inicio de tratamiento, y formas idiopáticas versus orgánicas de PPC).^{12,13}

Los predictores de la respuesta al tratamiento también son muy debatidos. La eficacia de los GnRHa parece depender principalmente de la edad de inicio de la PPC (teniendo los mejores resultados en niñas que son diagnosticadas y tratadas antes de los seis años). Sin embargo, la intensidad del adelanto de la EO, el tiempo entre el inicio de sintomatología y el inicio de tratamiento (idealmente menor de dos años), la duración del tratamiento, la talla inicial y el potencial genético (talla blanco familiar) también

son considerados predictores de la talla final, aunque no hay conclusiones definitivas sobre su eficacia.⁸

Para aclarar el impacto de los GnRH en el crecimiento, Guaraldi y colaboradores realizaron una revisión de la literatura publicada hasta 2016 y encontraron que existía una diferencia significativa entre la talla de pacientes con PPC tratados y no tratados (diferencia promedio de 8.3 cm en niñas y 13.7 cm en niños)^{8,12} y controles sanos (diferencia promedio de 2.2 a 8.9 cm).^{8,12,38-40} La gran mayoría de los pacientes tratados alcanzaron una talla final similar a la talla diana,³⁸⁻⁵⁰ una minoría no la alcanzaron,^{44,51} y sólo una pequeña porción persistió con una talla más baja que la predicha antes del tratamiento.^{41,52} En general la ganancia de talla fue muy variable entre los estudios analizados, pues los criterios de selección eran muy diversos y sólo algunos incluían la velocidad de progresión de pubertad.^{42,47,49,52-54}

La eficacia reportada de los distintos GnRHa en términos de ganancia de talla parece similar,^{49,52,55} sólo un estudio⁵⁶ ha demostrado que se obtienen tallas más altas en pacientes tratados con leuprolide que en los que reciben triptorelina.

A pesar de que el uso conjunto de GnRHa y hormona de crecimiento humana recombinante (rhGH) no está estandarizado y es controvertido, la doble terapia es una práctica común de manera internacional. El uso de ambos medicamentos suele recomendarse cuando hay disminución en la velocidad de crecimiento (por debajo del percentil 25) o si la edad ósea está muy avanzada (mayor de 11 años). De acuerdo a un metaanálisis de 14 estudios realizado por Wang y colaboradores, en comparación con el uso de GnRHa simple, la terapia combinada obtiene tallas significativamente más altas. Según la predicción de talla, la diferencia en estatura entre ambas terapias es de 3.56 cm (2.54-4.67 cm); la ganancia de talla con la doble terapia es de 9.06 cm (6.41-11.7 cm). No existe evidencia de aumento de efectos adversos al usar ambas hormonas.^{57,58}

El uso de oxandrolona (esteroide anabólico no aromatizable) o letrozol (inhibidor de la aromatasa) ha demostrado también un efecto en la placa de crecimiento; sin embargo, el análisis de su eficacia escapa el propósito de esta revisión.

ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC) Y COMPOSICIÓN CORPORAL

Uno de los puntos más controvertidos en el uso de análogos de GnRH es su repercusión en el IMC. La mayoría de los estudios sobre pubertad precoz o tem-

prana concluyen que existe una relación importante entre estas patologías y el exceso de peso, sugiriendo que existen factores ambientales, genéticos y bioquímicos que afectan a ambos.^{20,59,60} Sin embargo, todavía no es claro si un IMC elevado provoca pubertad precoz o si lo último ocasiona lo primero.^{60,61} En general, se acepta que el sobrepeso y la obesidad resultan en la aparición de la pubertad hasta seis meses antes que en la población general debido a un aumento en los niveles de leptina (proporcionales a la cantidad de grasa) y a una activación prematura del eje GnRH-LH/FSH.

Cuando se comenzaron a utilizar análogos de GnRH para el tratamiento de pubertad precoz, algunos investigadores encontraron que existía una elevación del IMC de manera global. Posteriormente, primero se encontró que esta elevación sólo ocurría al principio; y finalmente se demostró que no existe una variabilidad significativa en la puntuación z del IMC en ningún momento.^{8,62-64} Los estudios iniciales eran transversales y sólo analizaban a los pacientes durante el tratamiento; a largo plazo no hay mayor prevalencia de exceso de peso en pacientes tratados con análogos de GnRH.

Es importante mencionar que se observen o no cambios en el IMC. Son escasos los estudios que en realidad analicen la composición corporal *per se*. En 2002 Van Der Sluis y colaboradores, mediante un estudio longitudinal de 47 pacientes de ambos sexos, compararon la composición corporal a través de DEXA antes y un año después del uso de análogos de GnRH y concluyeron que los pacientes presentaban una disminución en la cantidad de masa magra y una elevación en el porcentaje de masa grasa. Sin embargo, también encontraron que ambos porcentajes regresaban a su estado inicial una vez suspendido el tratamiento.⁶⁵

Los datos más contundentes en cuanto a los cambios en la composición corporal son los aportados por un reciente metaanálisis llevado a cabo en Taiwán en 2019, donde se comparó el IMC de sujetos tratados con análogos de GnRH, análogos de GnRH + hormona de crecimiento (GH) y vigilancia sin medicamentos. Los resultados no demostraron que existiera un incremento del IMC en ninguno de los tres grupos.⁶⁶

Los estudios actuales no han demostrado alteraciones en el IMC ni riesgo de dislipidemia, diabetes o síndrome metabólico tras el tratamiento con análogos de GnRH; sin embargo, el seguimiento estrecho de sobrepeso, obesidad y sus complicaciones sigue siendo una recomendación universal en los pacientes con pubertad precoz y temprana

debido al riesgo basal de estas patologías en dichas poblaciones.⁶⁷

DENSIDAD MINERAL ÓSEA

Aproximadamente 30% de la acreción ósea total se adquiere durante la pubertad, es por eso que es de suma importancia valorar el impacto de los GnRHa en la DMO. Se ha observado que durante el tratamiento, y sobre todo los primeros meses, hay una disminución de la DMO a nivel del esqueleto trabecular (vertebral) y que existe un ligero aumento de esta misma a nivel cortical. Sin embargo, estos hallazgos se revierten en el momento del cese del tratamiento y se logra la acreción ósea esperada.

Pocos estudios han valorado *per se* la DMO en pacientes con PPC durante el tratamiento de GnRHa, los que lo han hecho han mostrado cambios nulos o menores en los parámetros de DMO.⁶⁸⁻⁷⁰ Boot y colaboradores encontraron una DMO normal para la edad cronológica, pero disminuida para la EO a los dos años postratamiento.⁶⁸ Pasquino y su equipo reportaron que tanto la DMO de columna lumbar como la DMO volumétrica de columna al término del tratamiento eran significativamente menores en las pacientes con PPC tratadas en comparación con controles no tratados.³⁹ Sin embargo, tras la reactivación de la actividad gonadal, ambas incrementaban a niveles similares a las detectadas en controles. Magiakou y colegas mostraron que los valores de DMO ajustados a la talla no eran diferentes entre pacientes tratados con GnRHa o no.⁷¹ Por su parte, Heger y colaboradores describieron una DMO normal para la edad en mujeres postratadas con GnRHa, con una prevalencia de osteopenia de 17%.⁴⁷ La prevalencia más alta de osteopenia (45%) fue observada por Tung en un grupo pequeño de mujeres taiwanesas, pero los autores no dieron una explicación plausible de este hallazgo.⁷² Bertelloni y colaboradores mostraron que las DMO de mujeres tratadas con GnRHa son similares a las de sus madres.⁵²

En pacientes varones, evaluados con talla adulta, la DMO es similar a la de hombres sanos con un desarrollo puberal normal.⁷³

FUNCIÓN REPRODUCTIVA

Uno de los puntos más inquietantes del tratamiento con análogos es la repercusión que tiene en el futuro sexual y reproductivo de los pacientes con PPC. La ocurrencia de menarca, o en algunos casos la reaparición de menstruaciones regulares, después de des-

continuar el tratamiento con GnRHa ha sido investigada en varios estudios de seguimiento de adolescentes y mujeres hasta los 56 años de edad.⁸ La mayoría de los estudios reportan una ocurrencia de menarca en 100% de los casos, con algunas excepciones principalmente debido a PPC secundaria a lesiones orgánicas como hamartomas hipotalámicos.⁷⁴

La menstruación espontánea ocurre entre cero y 62 meses después de la suspensión de tratamiento (promedio 1.1 ± 0.4 años); la duración media del tratamiento varía enormemente, según los estudios analizados de uno a 14 años.⁸ Se ha sugerido que un tiempo de aparición de la menarca más tardío puede estar relacionado a un tratamiento prolongado y/o iniciado a edades más tempranas,⁷⁴ pero esta hipótesis no ha podido ser comprobada por todos los autores.⁷⁵ La edad de cese del análogo, EO, el estadio de Tanner mamario o el tamaño uterino al final del tratamiento y la frecuencia de inyecciones necesarias para suprimir el eje HHG son también posibles predictores del intervalo de la aparición de la menarca, pero no existe consistencia científica entre los diferentes estudios.⁸ Es interesante observar que las niñas que presentan menarca previa al uso de GnRHa, tienen un intervalo significativamente menor entre la última inyección y la reaparición de la menstruación (25 versus 63 meses en las que nunca han presentado menarca).⁴⁴

Existe una gran variabilidad en la ocurrencia de ciclos menstruales regulares en pacientes tratadas por PPC (44-96%), probablemente debido a la heterogeneidad de muestras, tipo y duración de tratamiento y seguimiento.⁸ La prevalencia más alta de ciclos menstruales regulares (96%) fue observada en 87 pacientes tratadas por PPC idiopática durante un periodo de seguimiento de siete años posterior a la discontinuación del tratamiento.³⁹ Jay y colaboradores describieron que la periodicidad de los ciclos menstruales se vuelve más regular con el paso del tiempo, de 41% en el primer año postmenarca a 65% a los tres o más años postmenarca.^{76,77}

La fertilidad en niñas con PPC tratadas con GnRHa se reporta normal; de más de 100 embarazos referidos en la literatura, 97 transcurrieron sin complicaciones y resultaron en productos sanos, cinco fueron abortos electivos, y 11 abortos espontáneos.⁸ Un reciente estudio de Lazar y colaboradores mostró que el resultado reproductivo de mujeres entre la tercera y quinta década de la vida que habían sido tratadas por PPC era similar al de la población previamente sana. Ese mismo artículo demostró que la cantidad de embarazos espontáneos es equiparable entre pa-

cientes con PPC tratadas con GnRHa y controles, mientras que el porcentaje de mujeres que requiere inducción de ovulación o fertilización *in vitro* es mayor en el grupo de personas con PPC no tratadas (33 versus 12.6% en controles y 11.1% en pacientes con PPC tratadas). De acuerdo con estos autores, estos hallazgos sugieren que la supresión de gonadotropinas tiene un efecto protector en la fertilidad de mujeres con PPC.⁷⁸

Existen muy pocos datos sobre el futuro reproductivo de pacientes masculinos tratados por PPC.⁸ Hay tres estudios pequeños que demuestran que hay una buena función reproductiva en adolescentes entre 15-18 años.^{44,73,74} Feuillan y colaboradores describieron un incremento progresivo del volumen testicular parecido al de controles después de dos años postratamiento, con niveles normales de gonadotropinas y testosterona normales después de un año de discontinuar GnRHa.⁷⁴ Bertolloni y su equipo confirmaron una función testicular normal en varones posterior al cese de análogos con un desarrollo puberal total, volumen testicular normal y niveles de gonadotropinas, testosterona e inhibina B en rangos de adulto. Aunque las tasas de paternidad no han sido estudiadas, se reporta que la espermarca ocurre de 0.7 a tres años después de discontinuar los GnRHa.⁷³

REFERENCIAS

1. Chan YM, Feld A, Jonsdottir-Lewis E. Effects of the timing of sex-steroid exposure in adolescence on adult health outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019; 104 (10): 4578-4586.
2. Farelo G, Altieri C, Cutini M, Pozzobon G, Verrotti A. Review of the literature on current changes in the timing of pubertal development and the incomplete forms of early puberty. *Front Pediatr.* 2019; 7: 147.
3. Delemarre-van de Waal HA. Regulation of puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2002; 16 (1): 1-12.
4. Forest MG, Cathiard AM, Bertrand JA. Evidence of testicular activity in early infancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1973; 37: 148-151.
5. Kuiri-Hanninen T, Kallio S, Seuri R, Tyrvalinen E, Liakka A, Tapanainen J et al. Postnatal developmental changes in the pituitary- ovarian axis in preterm and term infant girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 96 (11): 3432-3439.
6. Kirivanta P, Kuiri-Hanninen T, Saari A, Lamidi ML, Dunkel L, Sankilampi U. Transient postnatal gonadal activation and growth velocity in infancy. *Pediatrics.* 2016; 138: e20153561.
7. Sultan C, Gaspari S, Maimoun L, Kalfa N, Paris F. Disorders of puberty. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018; 48: 62-89.
8. Guaraldi F, Beccuti G, Gori D, Ghizzoni L. Long-term outcomes of the treatment of central precocious puberty. *Eur J Endocrinol.* 2016; 174: R79-R87.
9. Terasawa E, Fernandez DL. Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates. *Endocr Rev.* 2001; 22 (1): 111-151.

10. Rosenfield GL, Lipton RB, Drum ML. Thelarche, pubarche, and menarche attainment in children with normal and elevated body mass index. *Pediatrics*. 2009; 123: 84-88.
11. Mul D, Fredriks AM, van Buuren S, Oostdijk W, Verloove-Vanhorick SP, Wit JM. Pubertal development in The Netherlands 1965-1997. *Pediatr Res*. 2001; 50: 479-486.
12. Carel JC, Leger J. Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2366-2377.
13. Dixon J, Ahmed S. Precocious puberty. *Paediatrics and Child Health*. 2007; 17: 343-348.
14. Berberoglu M. Precocious puberty and normal variant puberty: definition, etiology, diagnosis and current management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2009; 1 (4): 164-174.
15. Kumar M, Mukhopadhyay S, Dutta. Challenges and controversies in diagnosis and management of gonadotropin dependent precocious puberty: an Indian perspective. *Indian J Endocr Metab*. 2015; 19 (2): 228-235.
16. Carel JC, Lahlou N, Roger M, Chaussain JL. Precocious puberty and statural growth. *Hum Reprod Update*. 2004; 10 (2): 135-147.
17. Partsch CJ, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of central precocious puberty. *Clin Endocrinol*. 2002; 56: 129-148.
18. Bulcao Macedo D, Nahime Brito V, Latronico AC. New causes of central precocious puberty: the role of genetic factors. *Neuroendocrinology*. 2014; 100: 1-8.
19. Schneider Aguirre R, Eugster E. Central precocious puberty: From genetics to treatment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018; 32 (4): 343-354.
20. Biro FM, Greenspan LC, Galvez MP, Pinney SM, Teitelbaum S, Windham GC, Deardorff J, Herrick RL, Succop PA, Hiatt RA et al. Onset of breast development in a longitudinal cohort. *Pediatrics*. 2013; 132: 1019-1027.
21. Christoforidis A, Stanhope R. Girls with gonadotrophin-dependent precocious puberty: do they all deserve neuroimaging. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005; 18 (9): 843-844.
22. Mogensen SS, Aksglaede L, Mouritsen A, Sorensen 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.
23. De Vries L, Horev G, Schwartz M, Phillip M. Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche. *Eur J Endocrinol*. 2006; 154 (6): 891-898.
24. Sathasivam A, Rosenberg HK, Shapiro S, Wang H, Rapaport R. Pelvic ultrasonography in the evaluation of central precocious puberty: comparison with leuprolide stimulation test. *J Pediatr*. 2011; 159 (3): 490-495.
25. Binay C, Simsek E, Bal C. The correlation between GnRH stimulation testing and obstetric ultrasonographic parameters in precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2014; 27 (11-12): 1193-1199.
26. Krishna KB, Fuqua JS, Rogol AD, Klein KO, Popovic J, Houk CP, Charmandari E, Lee PA. Use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children: update by an international consortium. *Horm Res Paediatr*. 2019; 91 (6): 357-372.
27. Kim EY. Long-term effects of gonadotropin-releasing hormone analogs in girls with central precocious puberty. *Korean J Pediatr*. 2015; 58 (1): 1-7.
28. Soliman AT, De Sanctis V. An approach to constitutional delay of growth and puberty. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012; 16 (5): 698-705.
29. Willemsen RH, Elleri D, Williams RM, Ong KK, Dunger DB. Pros and cons of GnRHa treatment for early puberty in girls. *Nat Rev Endocrinol*. 2014; 10: 352-363.
30. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol*. 2012; 13 (11): 1141-1151.
31. 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): 723-737.
32. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR, Antoniazzi F, Berenbaum S, Bourguignon JP, Chrousos GP et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics*. 2009; 123: e752-e762.
33. Crowley WF Jr, Comite F, Vale W, Rivier J, Loriaux DL, Cutler GB Jr. Therapeutic use of pituitary desensitization with a long-acting LHRH agonist: a potential new treatment for idiopathic precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 1981; 52 (2): 370-372.
34. Fujisaki A, Kondo Y, Goto K, Morita T. Life-threatening anaphylaxis to leuporelin acetate depot: case report and review of the literature. *Int J Urol*. 2012; 19 (1): 81-84.
35. Bertelloni S, Mul D. Treatment of central precocious puberty by GnRH analogs: long-term outcome in men. *Asian J Androl*. 2008; 10 (4): 525-534.
36. Mul D, Hughes HL. The use of GnRH agonists in precocious puberty. *Eur J Endocrinol*. 2008; 159: S3-S8.
37. Lazar L, Phillip M. Pubertal disorders and bone maturation. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012; 41 (4): 805-825.
38. Adan L, Chemaitilly W, Trivin C, Brauner R. Factors predicting adult height in girls with idiopathic central precocious puberty: implications for treatment. *Clin Endocrinol*. 2002; 56 (3): 297-302.
39. 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): 190-195.
40. Poomthavorn P, Suphasit R, Mahachoklertwattana P. Adult height, body mass index and time of menarche of girls with idiopathic central precocious puberty after gonadotropin-releasing hormone analogue treatment. *Gynecol Endocrinol*. 2011; 27 (8): 524-528.
41. 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): 521-527.
42. 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): 3483-3489.
43. Mul D, Bertelloni S, Carel JC, Saggese G, Chaussain JL, Oostdijk W. Effect of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in boys with central precocious puberty: final height results. *Horm Res*. 2002; 58 (19): 1-7.
44. Tanaka T, Niimi H, Matsuo N, Fujieda K, Tachibana K, Ohyama K, Satoh M, Kugu K. Results of long-term follow-up after treatment of central precocious puberty with leuporelin acetate: evaluation of effectiveness of treatment and recovery of gonadal function. The TAP-144-SR Japanese Study Group

- on Central Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90 (3): 1371-1376.
45. Arrigo T, Cisternino M, Galluzzi F, Bertelloni S, Pasquino AM, Antoniazzi F, Borrelli P, Crisafulli G, Wasniewska M, De Luca F. 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): 140-144.
46. Bajpai A, Sharma J, Kabra M, Gupta AK, Menon PS. Long-acting GnRH analogue triptorelin therapy in central isosexual precocious puberty. *Indian Pediatr.* 2002; 39 (7): 633-639.
47. Heger S, Partsch CJ, Sippell WG. Long-term outcome after depot gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of central precocious puberty: final height, body proportions, body composition, bone mineral density, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 4583-4590.
48. Jung MK, Song KC, Kwon AR, Chae HW, Kim DH, Kim HS. Adult height in girls with central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone agonist with or without growth hormone. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2014; 19: 214-219.
49. Klein KO, Barnes KM, Jones JV, Feuillan PP, Cutler GB Jr. Increased final height in precocious puberty after long-term treatment with LHRH agonists: the National Institutes of Health experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86 (10): 4711-4716.
50. Liang Y, Wei H, Li J, Hou L, Zhang J, Wu W, Ying Y, Luo X. Effect of GnRHa 3.75 mg subcutaneously every 6 weeks on adult height in girls with idiopathic central precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015; 28: 839-846.
51. Kauli R, Galatzer A, Kornreich L, Lazar L, Pertzalan A, Laron Z. Final height of girls with central precocious puberty, untreated versus treated with cyproterone acetate or GnRH analogue. A comparative study with re-evaluation of predictions by the Bayley-Pinneau method. *Horm Res.* 1997; 47: 54-61.
52. 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: 363-367.
53. Leger J, Reynaud R, Czernichow P. Do all girls with apparent idiopathic precocious puberty require gonadotropin-releasing hormone agonist treatment? *J Pediatr.* 2000; 137: 819-825.
54. Nabhan ZM, Feeze LK, Kunselman AR, Johnson NB, Lee PA. Normal adult height among girls treated for central precocious puberty with gonadotropin-releasing hormone analog therapy. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2009; 22: 309-316.
55. Gillis D, Karavani G, Hirsch HJ, Strich D. Time to menarche and final height after histrelin implant treatment for central precocious puberty. *J Pediatr.* 2013; 163: 532-536.
56. Brito VN, Latronico AC, Cukier P, Teles MG, Silveira LF, Arnhold IJ, Mendonca BB. Factors determining normal adult height in girls with gonadotropin-dependent precocious puberty treated with depot gonadotropin-releasing hormone analogs. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93 (7): 2662-2669.
57. Wang M, Zhang Y, Lan D, Hill JH. The efficacy of GnRH Alone or in Combination with rhGH for treatment of chinese children with central precocious puberty. *Nature-Scientific Reports.* 2016; 6: 24259.
58. Massart F, Federico G, Harrell JC, Saggese G. Growth outcome during GnRH agonist treatments for slowly progressive central precocious puberty. *Neuroendocrinology.* 2009; 90: 307-314.
59. Aguiar AL, Couto-Silva AC, Vicente EJ, Freitas IC, Cruz T, Adan L. Weight evolution in girls treated for idiopathic central precocious puberty with GnRH analogues. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006; 19 (11): 1327-1334.
60. Wagner S IV, Abin MA, Pfaffle RW, Hiemisch A, Sergeyev E, Korner A, Kiess W. Effects of obesity on human sexual development. *Nat Rev Endocrinol.* 2012; 8: 246-254.
61. Lazar L, Lebenthal Y, Yackobovitch-Gavan M, Shalitin S, de Vries L, Phillip M, Meyerovitch J. 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): 1445-1451.
62. 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.
63. Yang WJ, Ko KH, Lee KH, Hwang IT, Oh YJ. The different effects of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on body mass index and growth between normal-weight and overweight girls with central precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2017; 22 (1): 49-54.
64. Yoon JW, Park HA, Lee J, Kim JH. The influence of gonadotropin realising hormone agonist on anthropometric change in girls with central precocious puberty. *Korean J Pediatr.* 2017; 60 (12): 395-402.
65. Van der Sluis et al. 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): 506-512.
66. Gu Q, Luo Y, Ye J, Shen X et al. Comparative efficacy and safety of three current clinical treatments for girls with central precocious puberty: a network metaanalysis. *Endocrine Practice.* 2019; 25 (7): 717-728.
67. Faienza MF, Brunetti G, Acquafredda A, Delvecchio M, Lonero A, Gaeta A et al. Metabolic outcomes, bone health, and risk of polycystic ovary syndrome in girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogues. *Horm Res Paediatr.* 2017; 87 (3): 162-169.
68. Boot AM, De Muinck Keizer-Schrama S, Pols HA, Krenning EP, Drop SL. Bone mineral density and body composition before and during treatment with gonadotropin-releasing hormone agonist in children with central precocious and early puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83 (2): 370-373.
69. Park HK, Lee HS, Ko JH, Hwang IT, Lim JS, Hwang JS. The effect of gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment over 3 years on bone mineral density and body composition in girls with central precocious puberty. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012; 77: 743-748.
70. Assa A, Weiss M, Aharoni D, Mor A, Rachmiel M, Bistrizter T. Evaluation of bone density in girls with precocious and early puberty during treatment with GnRH agonist. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2011; 24 (7-8): 505-510.
71. Magiakou MA, Manousaki D, Papadaki M, Hadjidakis D, Levidou G, Vakaki M, Papaefstathiou A, Lalioti N, Kanaka-Gantenbein C, Padiotis G 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.* 2010; 95: 109-117.
72. Tung YC, Lee JS, Tsai WY, Hsiao PH. The effects of gonadotropin releasing hormone analogue therapy on girls with gonadotropin-dependent precocious puberty. *J Formos Med Assoc.* 2007; 106 (10): 826-831.
73. Bertelloni S, Baroncelli GI, Ferdeghini M, Menchini-Fabris F, Saggese G. Final height, gonadal function and bone mineral density of adolescent males with central precocious

- puberty after therapy with gonadotropin-releasing hormone analogues. *Eur J Pediatr*. 2000; 159 (5): 369-374.
74. Feuillan PP, Jones JV, Barnes K, Oerter-Klein K, Cutler GB Jr. 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): 44-49.
75. Paterson WF, McNeill E, Young D, Donaldson MD. Auxological outcome and time to menarche following long-acting goserelin therapy in girls with central precocious or early puberty. *Clin Endocrinol*. 2004; 61: 626-634.
76. Silverman LA, Neely EK, Kletter GB, Lewis K, Chitra S, Terlekyj O, Eugster EA. Long-term continuous suppression with once yearly histrelin subcutaneous implants for the treatment of central precocious puberty: a final report of a phase 3 multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100 (6): 2354-2363.
77. Jay N, Mansfield MJ, Blizzard RM, Crowley WF Jr, Schoenfeld D, Rhuin L, Boepple PA. Ovulation and menstrual function of adolescent girls with central precocious puberty after therapy with gonadotropin-releasing hormone agonists. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992; 75 (3): 890-894.
78. 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): 570-576.