

EL USO DE ANÁLOGOS DE LHRH CON O SIN HORMONA DE CRECIMIENTO EN EL TRATAMIENTO DE NIÑOS CON BAJA TALLA Y PUBERTAD TEMPRANA

Mauricio Llano García MD

Secciones de Endocrinología Pediátrica. Centro Médico de los Andes. Instituto de Crecimiento y Desarrollo Humanos. Departamento de Pediatría Universidad El Bosque Bogotá. Colombia.

Trabajos recientes han demostrado la efectividad de la inhibición puberal en pacientes con pubertad precoz central (gonodotrofino dependiente) (PPIV) tratados con agonistas LHRH en referencia a la mejoría de su talla final (Klein et al 2001, Kauli et al 1990, Paul et al 1995, Mericq et al 2000). Sin embargo aún existe mucha polémica en su uso en relación a la efectividad, donde se cuestiona el resultado sobre talla final en niñas con edades superiores a 6-7 años (Lazar et al 2002, Cassio†A et al 1999, Bouvattier et al 1999, Kletter et al 1994), indicándola con reserva por encima de estas edades (Carel JC et al, 1999), otros autores sugieren un único efecto de preservar solamente una talla genética (Brauner et al 1994, Heger S et al 1999), o aún por referirse a casos de evolución lenta sin repercusión sobre la talla final (Palmert et al 1999).

Frecuentemente, niñas con la aparición de caracteres sexuales secundarios en edades inferiores a los 10 años y medio (tomándose esta edad como el promedio usual para definir el inicio "fisiológico" de pubertad de acuerdo a Tanner et al.), presentan una maduración esquelética acelerada y progresiva a la edad cronológica, con tallas centilares al inicio puberal bajas o bajas variantes normales y donde el pronóstico de talla final calculado por los diferentes métodos existentes, muestran una talla final inadecuadamente baja, inferiores frecuentemente al percentil 3 y al de los promedios estaturales de sus progenitores y sin relación directa a obesidad (), observación reforzada por Midyett (Midyett KL, et al, 2003) donde concluye, basado en el registro de 223 niñas, que pubertades de aparición entre 6-8 años no deberán ser consideradas normales o benignas por cuanto muestran una disminución marcada del potencial de crecimiento. Este grupo podría beneficiarse del uso de análogos de LHRH buscando al inhibir el desarrollo puberal, desacelerar la maduración esquelética a través de supresión del efecto estrogénico sobre la placa metafisiaria del hueso, retardando el estirón de crecimiento puberal, llevando al individuo a una mejor talla final pronóstica a la inicial, de igual manera a la indicada para PPIV.

La controversia generada por muchas publicaciones

puede ser debida por una parte, a la dificultad de comparación con grupos controles, al grado de maduración alcanzado al inicio del tratamiento, (Oerter et al, 2001), al tiempo necesario de tratamiento, el seguimiento hasta la finalización completa del crecimiento, la reproducibilidad de las tallas blancas de los pronósticos estaturales basados en la edad ósea y una, a nuestro criterio relevante, la selección del grupo a tratar, pues los estudios hasta el presente han sido poco selectivos para criterios de inclusión, tratando niños con muy diversas etiologías (lesiones cerebrales diversas, neurofibromatosis, hipotiroidismo crónico no tratado, RCIU, etc.) lo que puede llevar a una inadecuada interpretación de los resultados y análisis, por no solo alteración de la progresión de la pubertad inherente a la misma entidad sino por alteración a nivel de la integración del eje GH/IGF de la respuesta o a otros sistemas endocrinos.

Por otra parte la mayoría de los estudios tienen como principal referencia la edad del inicio del tratamiento y no la talla y el logro de maduración como los principales factores pronósticos. Siendo de por sí grupos heterogéneos pueden incrementar confusión en referencia al beneficio del tratamiento.

El beneficio de un adecuado tratamiento es en principio mantener una talla genética (tomándose como referencia el ajuste al promedio de las tallas paternas) evitando el efecto maduracional de los esteroides sexuales (estrógenos) sobre el logro estatural (reset point negativo) (Heder S et al 1999). En algunos casos, además del manejo de la aceleración maduracional progresiva, tanto en pubertad precoz como en corta estatura, donde el cálculo de talla final basado en el promedio de tallas de padres, el cálculo matemático de la talla final utilizando los actuales métodos disponibles, el solo tratamiento de análogos de LHRH no es suficiente para el Médico, la familia y el paciente para el logro de alcanzar una talla final aceptable. Por esto, algunos estudios efectuados (Balducci, 1995, Pasquino 1996, 1999, Mericq) ha asociado al freno puberal la Hormona de Crecimiento en el tratamiento de la talla baja familiar, primaria con o sin aceleración maduracional en combinación con Hormona de

Crecimiento (GH) obteniéndose resultados que apuntan hacia la efectividad del mismo pero con una eficacia que también ha generado controversia. La polémica continúa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Klein+KO, Barnes+KM, Jones+JV, Feuillan+PP, Cutler+GB. Increased final height in precocious puberty after long-term treatment with LHRH agonists: the National Institutes of Health experience. *J Clin Endocrinol Metab.* Vol 86:4711-6, 2001.
- 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. A report on 15 girls, followed after cessation of gonadotrophin suppressive therapy. *Horm Res* 33:11-7, 1990.
- 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 five years. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Vol80: 546-551, 1995.
- Mericq V, Eggers M, Avila A, Cutler JB Jr, Cassorla F. Near Final Height in Pubertal Growth Hormone (GH)-Deficient Patients Treated with GH Alone or in Combination with Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Analog: Results of a Prospective, Randomized Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* Vol 85:69-573, 2000.
- Lazar L, Kauli R, Pertzalan A, Phillip M. Gonadotropin-Suppressive Therapy in Girls with Early and Fast Puberty Affects the Pace of Puberty but Not Total Pubertal Growth or Final Height. *J Clin Endocrinol Metab.* Vol 87: 2090-2094, 2002.
- Cassio+A, Cacciari+E, Balsamo+A, Bal+M, Tassinari+D. Randomised trial of LHRH analogue treatment on final height in girls with onset of puberty aged 7.5-8.5 years. *Arch Dis Child* Vol 81:329-32, 1999.
- Bouvattier C, Coste J, Rodrigue D, Teinturier C, Carel JC, Chaussain JL, Bougnères PF. Lack of Effect of GnRH Agonists on Final Height in Girls with Advanced Puberty: A Randomized Long-Term Pilot Study. *J Clin Endocrinol Metab.* Vol 84: 3575-3578, 1999.
- Kletter GB, Kelch RP. Clinical Review 60: effects of gonadotropin releasing hormone analog therapy on adult stature in precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* Vol 79:331-334, 1999.
- Carel JC, Roger M, Ispas S, 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.* Vol 84:1973-1978, 1999.
- Brauner R, Adan L, Malandry E, Zantleifer D. Adult height in girls with idiopathic true precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* Vol 79: 415-420, 1994.
- Heger S, Partsch KJ, Sippell WJ. 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.* Vol 84: 4583-4590, 1999.
- Palmert MR, Malin HV, Boepple PA. Unsustained or Slowly Progressive Puberty in Young Girls: Initial Presentation and Long-Term Follow-Up of 20 Untreated Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* Vol 84: 415-423, 1999.
- Midyett LK, Moore WV, Jacobson JD. Are pubertal changes in girls before Age 8 benign? *Pediatrics.* Vol 111: 47-51, 2003.
- Heger S, Partsch CJ, Sippell WG. Precocious Puberty: Final Height, Body Proportions, Body Composition, Bone Mineral Density, and Reproductive Function. *J Clin Endocrinol Metab.* Vol 84: 4583-4590, 1999.
- Oerter KE, Uriarte MM, Rose SR, et al. Gonadotropin secretory dynamics during puberty in normal girls and boys. *J Clin Endocrinol Metab.* Vol 71:1251-1258, 1990.
- Balducci R, Toscano V, Mangiantini A, Municchi G, Vaccaro F, Picone S, Di Rito A, and Boscherini B. Adult height in short normal adolescent girls treated with gonadotropin-releasing hormone analog and growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab*, Vol 80: 3596 - 3600, 1995.
- Pasquino AM, Municchi G, Pucarelli I, Segni M, Mancini MA, and Troiani S. Combined treatment with gonadotropin-releasing hormone analog and growth hormone in central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* Vol 81: 948 - 951, 1996.
- Pasquino AM, Pucarelli I, Segni M, Matrunola M and Cerrote F. Adult Height in Girls with Central Precocious Puberty Treated with Gonadotropin-Releasing Hormone Analogues and Growth Hormone. *J Clin Endocrinol Metab* Vol. 84: 449-452, 1999.