

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y EL TRATAMIENTO DE LA PUBERTAD PRECOZ

Intervenciones adyuvantes en el manejo de la pubertad precoz: Guía de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la pubertad precoz

Margarita Torres-Tamayo¹, Jessie N. Zurita-Cruz², Blanca E. Aguilar-Herrera³, América L. Miranda-Lora⁴, Raúl Calzada-León⁵, Aleida J. Rivera-Hernández², Marco A. Morales-Pérez⁶, Miriam M. Padrón-Martínez⁵, María L. Ruiz-Reyes⁵, Leticia M. García-Morales⁴, Consuelo Barrón-Uribe³, Sletza L. Arguinzoniz-Valenzuela⁵, Mayra C. Torres-Castañeda⁷, Lorena Lizárraga-Paulin⁷, Jorge A. Núñez-Hernández^{8,9}, Judith Cornejo-Barrera¹⁰, María T. Vidal-González¹¹, María R. Martínez-Alvarado¹, Elisa Nishimura-Meguro³, Luz E. Bravo-Ríos³, Eulalia P. Garrido-Magaña², José A. Orozco-Morales⁴, Patricia G. Medina-Bravo⁴, Ninel Coyote-Estrada³ y M. Fernanda Castilla Peón^{4*}

¹Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México; ²Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Ciudad de México; ³Sociedad Mexicana de Endocrinología Pediátrica, Ciudad de México; ⁴Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México; ⁵Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México; ⁶Hospital General de Zona No. 18, IMSS, Playa del Carmen, Quintana Roo; ⁷Hospital General, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, Ciudad de México; ⁸Hospital General Regional 220, IMSS, Estado de México; ⁹Instituto Materno Infantil del Estado de México, Toluca, Estado de México; ¹⁰Hospital Infantil de Tamaulipas, Ciudad Victoria, Tamaulipas; ¹¹Hospital del Niño y el Adolescente Morelense, Cuernavaca, Morelos. México

Resumen

La Sociedad Mexicana de Endocrinología Pediátrica elaboró una guía de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la pubertad precoz. Este documento presenta recomendaciones relacionadas con intervenciones adyuvantes en el tratamiento de la pubertad precoz distintas de la inhibición de la pubertad. La descripción detallada de la metodología para el desarrollo de esta guía y del sistema de gradación, así como la síntesis de la evidencia en la que se basa, pueden consultarse en este mismo suplemento.

Palabras clave: Pubertad precoz. Tratamiento. Hormona de crecimiento. Acompañamiento psicológico. Guía de práctica clínica.

Adjuvant interventions in the treatment of precocious puberty: Clinical guideline for the diagnosis and treatment of precocious puberty

Abstract

The Mexican Society of Pediatric Endocrinology developed a clinical practice guide for the diagnosis and treatment of precocious puberty. This document presents recommendations related to the complementary interventions for the treatment of precocious puberty besides puberty blockade. The detailed description of the methodology for the development of this guide and the grading system, as well as the synthesis of the evidence on which it is based, can be consulted in this same supplement.

Key words: Precocious puberty. Treatment. Growth hormone. Counseling. Clinical practice guideline.

Correspondencia:

*M. Fernanda Castilla-Peón

E-mail: fernandacastillapeon@gmail.com

1665-1146/© 2020 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 24-03-2020

Disponible en internet: 23-06-2020

Fecha de aceptación: 28-03-2020 Bol Med Hosp Infant Mex. 2020;77(Supl 1):26-28

DOI: 10.24875/BMHIM.20000090 www.bmhim.com

La calidad de la evidencia de las recomendaciones sobre intervenciones se expresa con números arábigos de acuerdo con el sistema de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)¹.

Hormona de crecimiento

Recomendación 4.1. Se sugiere considerar el uso de hormona de crecimiento en conjunto con un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina en aquellos pacientes cuyo pronóstico de talla final se encuentre afectado y sea un elemento de particular preocupación. (Recomendación fuerte I Nivel de evidencia: 1+ SIGN.)

Recomendación 4.2. Se recomienda que los beneficios, riesgos y costos del tratamiento con hormona de crecimiento sean discutidos detalladamente entre el endocrinólogo, el paciente y la familia antes de indicarla como tratamiento adyuvante en casos de pubertad precoz. (Buena práctica clínica I Nivel de evidencia: 4 SIGN.)

Evidencia

Un ensayo clínico aleatorizado que reporta la talla final en niñas adoptadas con pubertad precoz tratadas con un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (aGnRH) y hormona de crecimiento (HC) muestra una talla final de 3.1 cm más en el grupo que recibió HC (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: -0.6 - -6.8) en comparación con el grupo que no la recibió. Las niñas que se beneficiaron fueron aquellas en las que el tratamiento con HC se inició antes de los 8 años de edad². Otro ensayo clínico aleatorizado realizado en niñas adoptadas con pubertad temprana no identificó diferencias en la talla final entre las que recibieron por 3 años el aGnRH solo o con HC, aunque el grupo que recibió HC tenía peor pronóstico de estatura al momento del diagnóstico³. En otro estudio realizado en niñas que estaban recibiendo aGnRH y que presentaron disminución de la velocidad de crecimiento por debajo del percentil 25 se agregó HC de forma no aleatorizada, y la talla final fue 4.6 cm más en el grupo que recibió HC y aGnRH en comparación con el grupo que recibió solo aGnRH. La dosis de HC utilizada fue de 0.04-0.05 mg/kg al día por un periodo de 2-3 años⁴.

Un metaanálisis en red de estudios tanto observacionales como ensayos clínicos reportó una diferencia en la talla final de 3.3 cm (IC 95%: 0.69-6.0) en las

niñas con pubertad precoz tratadas con aGnRH más HC en comparación con quienes no recibieron tratamiento, y una diferencia de +2.3 cm (IC 95%: 0.64-4.0) en el grupo que recibió aGnRH en comparación con el grupo sin tratamiento. La diferencia de talla entre el grupo de aGnRH con HC y el de solo aGnRH fue de +1 cm a favor del primero (IC 95%: -1.0-3.2). Cabe destacar que este metaanálisis incluyó estudios con gran heterogeneidad en sus diseños y poblaciones, y reportó un importante sesgo de publicación en estudios de aGnRH con HC⁵.

Consideraciones

Uno de los posibles efectos no deseados de la pubertad precoz es el impacto en la talla adulta. La evidencia indica que los aGnRH, por sí mismos, no incrementan la estatura final de los pacientes con pubertad precoz, en especial cuando esta no ocurre a una edad particularmente temprana. Por este motivo, se puede indicar HC, además de los aGnRH, en los sujetos en tratamiento para pubertad precoz central en quienes se desee mejorar el pronóstico de talla final.

La ganancia de talla final atribuible a la administración de HC durante 2 a 3 años es de alrededor de 3 cm. El valor que cada paciente y su familia dan a este incremento en la estatura puede variar ampliamente, dependiendo de las circunstancias, los valores y las preferencias de cada caso. Por lo anterior, es importante discutir con detalle tanto los costos como los beneficios de esta intervención si se considera su uso.

Otras intervenciones farmacológicas para mejorar el pronóstico de talla

Un ensayo clínico sugirió un posible efecto positivo de la adición de anastrozol, un inhibidor de la aromatasa, al tratamiento con aGnRH en el pronóstico de talla adulta en niñas con pubertad precoz y temprana, aunque no se dió seguimiento hasta alcanzar la talla adulta⁶. (Nivel de evidencia: 1- SIGN.)

Un ensayo clínico reportó una supresión de la hormona luteinizante más rápida tras la administración de aGnRH cuando se adicionaba un antagonista de la GnRH al inicio del tratamiento. No se reportaron desenlaces clínicos a mediano y largo plazo⁷.

Por el momento, la evidencia es insuficiente para recomendar el uso de inhibidores de la aromatasa o de antagonistas de la GnRH como cointervenciones en el tratamiento de la pubertad precoz.

Intervenciones psicosociales

Recomendación 4.3. Se recomienda indagar qué aspectos específicos de la pubertad precoz generan mayor malestar en cada paciente y en los padres o cuidadores: riesgo de comorbilidad física, cambios corporales (i.e., crecimiento mamario), menstruación, percepción/anticipación de conductas de riesgo, talla final. (Buena práctica clínica | Nivel de evidencia: 4 SIGN.)

Recomendación 4.4. Se recomienda buscar datos de ansiedad o depresión, y de conductas de riesgo para la salud en pacientes con pubertad precoz. (Buena práctica clínica | Nivel de evidencia: 4 SIGN.)

Recomendación 4.5. Se sugiere considerar el apoyo de un profesional de la salud mental a aquellos pacientes con pubertad precoz y dificultad para asimilar los cambios corporales y conductuales desencadenados por el desarrollo temprano de la pubertad. (Buena práctica clínica | Nivel de evidencia: 4 SIGN.)

Evidencia

Los estudios de cohorte han asociado la pubertad precoz y temprana con morbilidad psiquiátrica —como depresión y ansiedad— y con conductas de riesgo para la salud, aunque no de forma consistente⁸⁻¹³.

Una revisión sistemática de estudios observacionales reportó una alta frecuencia de malestar psicosocial en las niñas con pubertad precoz, en particular en aquellas de menor edad. Algunos estudios descriptivos, es decir, sin grupo control, sugieren mejoría en algunos desenlaces psicosociales —aunque no en todos— después del tratamiento con aGnRH¹⁴.

La relación entre morbilidad psiquiátrica, frecuencia de conductas de riesgo y pubertad precoz o temprana es compleja. La relación no necesariamente implica un efecto causal de la pubertad precoz en la salud mental, ya que algunos estudios longitudinales han documentado estrés psicosocial aumentado en los sujetos con pubertad temprana desde la infancia.

Cabe señalar que el motivo, la frecuencia y la intensidad de la preocupación generada por la pubertad precoz suele ser distinta entre el paciente, los padres y el endocrinólogo. Mientras que el crecimiento mamario puede ser la principal fuente de malestar para una paciente, la menstruación y la percepción de un riesgo aumentado de abuso sexual o de conductas sexuales de riesgo pueden ser los principales motivos de ansiedad para los padres, y el pronóstico de la talla final para el endocrinólogo¹⁵.

No se encontró evidencia sobre el efecto específico de intervenciones por profesionales de la salud mental en los pacientes con pubertad precoz.

Consideraciones

Los cambios corporales pueden desencadenar una mala adaptación de los niños y niñas con pubertad precoz respecto de sus pares, así como un trato discordante para su edad por parte de los adultos, lo cual podría generar estrés y malestar en esta población.

Independientemente de si la relación entre pubertad precoz y malestar psicosocial es una relación causal, la población con pubertad precoz podría tener más prevalencia de morbilidad psiquiátrica y de conductas de riesgo para la salud, por lo que podría beneficiarse de la consejería y la evaluación oportuna por un profesional de la salud mental.

Bibliografía

1. Torres-Tamayo M, Zurita-Cruz JN, Aguilar-Herrera BE, Miranda-Lora AL, Calzada-León R, Rivera Hernández AJ, et al. Metodología para la elaboración de la Guía de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la pubertad precoz. Bol Med Hosp Infant Mex. 2020;77(Supl 1):1-6
2. Tuvero T, Jonsson B, Gustafsson J, Albertsson-Wiklund K, Aronson AS, Häger A, et al. Final height after combined growth hormone and GnRH analogue treatment in adopted girls with early puberty. Acta Paediatr. 2004;93:1456-62.
3. Mul D, Oostdijk W, Waelkens JJ, Drop SL. Final height after treatment of early puberty in short adopted girls with gonadotrophin releasing hormone agonist with or without growth hormone. Clin Endocrinol (Oxf). 2005;63:185-90.
4. Pucarelli I, Segni M, Ortole M, Arcadi E, Pasquino AM. Effects of combined gonadotropin-releasing hormone agonist and growth hormone therapy on adult height in precocious puberty: a further contribution. J Pediatr Endocrinol Metab. 2003;16:1005-10.
5. Gu Q, Luo Y, Ye J, Shen X. Comparative efficacy and safety of three current clinical treatments for girls with central precocious puberty: a network meta-analysis. Endocr Pract. 2019;25:717-28.
6. Papadimitriou DT, Dermitzaki E, Papagianni M, Papaioannou G, Papaevangelou V, Papadimitriou A. Anastrozole plus leuprorelin in early maturing girls with compromised growth: the "GAIL" study. J Endocrinol Invest. 2016;39:439-46.
7. Roth CL, Brendel L, Rückert C, Hartmann K. Antagonistic and agonistic GnRH analogue treatment of precocious puberty: tracking gonadotropin concentrations in urine: results of a preliminary study. Horm Res. 2005;63:257-62.
8. Kelly Y, Zilanawala A, Sacker A, Hiatt R, Viner R. Early puberty in 11-year-old girls: Millennium Cohort Study findings. Arch Dis Child. 2017;102:232-7.
9. Lee PA, Luce M, Bacher P. Monitoring treatment of central precocious puberty using basal luteinizing hormone levels and practical considerations for dosing with a 3-month leuprorelin acetate formulation. J Pediatr Endocrinol Metab. 2016;29:1249-57.
10. Mensah FK, Bayer JK, Wake M, Carlin JB, Allen NB, Patton GC. Early puberty and childhood social and behavioral adjustment. J Adolesc Health. 2013;53:118-24.
11. Copeland W, Shanahan L, Miller S, Costello EJ, Angold A, Maughan B. Outcomes of early pubertal timing in young women: a prospective population-based study. Am J Psychiatry. 2010;167:1218-25.
12. Michaud PA, Suris JC, Deppen A. Gender-related psychological and behavioural correlates of pubertal timing in a national sample of Swiss adolescents. Mol Cell Endocrinol. 2006;254-255:172-8.
13. Johansson T, Ritzén EM. Very long-term follow-up of girls with early and late menarche. Endocr Dev. 2005;8:126-36.
14. Williams VSL, Soliman AM, Barrett AM, Klein KO. Review and evaluation of patient-centered psychosocial assessments for children with central precocious puberty or early puberty. J Pediatr Endocrinol Metab. 2018;31:485-95.
15. Xhouet-Heinrichs D, Lagrou K, Heinrichs C, Craen M, Dooms L, Malvaux P, et al. Longitudinal study of behavioral and affective patterns in girls with central precocious puberty during long-acting triptorelin therapy. Acta Paediatr. 2008;86:808-15.