



**Viernes 14 de febrero de 2020**

**Seminario:**

**Alteraciones de la pubertad**

**Moderadora:**

**M.ª Elena Cabezas Tapia**

*Pediatra. CS Villaviciosa de Odón. Madrid.  
Tesorera de la AMPap.*

**Ponente/monitora:**

■ **Lourdes Ibáñez Toda**

*Profesora titular de Pediatría y coordinadora de Investigación en Endocrinología. Hospital Sant Joan de Déu. Universidad de Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM). Instituto de Salud Carlos III. Madrid.*

**Textos disponibles en  
[www.aepap.org](http://www.aepap.org)**

**¿Cómo citar este artículo?**

Ibáñez Toda L. Alteraciones de la pubertad. En: AEPap (ed.). Congreso de Actualización Pediatría 2020. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2020. p. 219-231.



Comisión de Formación Continua  
de los Profesionales Sanitarios de  
la Comunidad de Madrid

## Alteraciones de la pubertad

**Lourdes Ibáñez Toda**

*Profesora titular de Pediatría y coordinadora de Investigación en Endocrinología. Hospital Sant Joan de Déu. Universidad de Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM). Instituto de Salud Carlos III. Madrid.  
[libanez@sjdhospitalbarcelona.org](mailto:libanez@sjdhospitalbarcelona.org)*

### RESUMEN

El adelanto puberal es un fenómeno en aumento que produce alarma social y familiar y es motivo creciente de consulta. Para evitar exámenes o tratamientos innecesarios, es fundamental conocer la fisiología de la pubertad normal y la fisiopatología de sus desviaciones. Se expone la historia clínica de una niña de 6 años y medio, con inicio de desarrollo mamario 6 meses antes. Se comenta la secuencia diagnóstica y las posibilidades terapéuticas.

En la pubertad retrasada no aparecen signos puberales con más de 2 desviaciones estándar de la edad esperada: en niñas, desarrollo mamario con 13 o más años y en niños, aumento del volumen testicular con más de 14. Igualmente, cuando los cambios puberales se detienen y no alcanzan el estadio final en el tiempo normal. En el varón, el desarrollo genital debe completarse en menos de cinco años y, en la mujer, la menarquía debe aparecer en menos de cinco años del inicio del desarrollo mamario. Las niñas con retraso puberal tienen más probabilidad de patología que los varones.

La causa más frecuente de retraso puberal es el retraso constitucional del crecimiento y desarrollo (RCCD). Es un diagnóstico de exclusión, tras descartar patologías crónicas. El diagnóstico diferencial entre RCCD y la deficiencia aislada de gonadotropinas puede plantear problemas. En casos extremos de RCCD es impor-

tante considerar alteraciones psicológicas y físicas (reducción de la mineralización ósea y alteración de los segmentos corporales), que aconsejarían realizar tratamiento de manera transitoria. Este debe ser básicamente etiológico y adaptado a cada paciente.

### **PUBERTAD PRECOZ Y PUBERTAD ADELANTADA**

La pubertad es la etapa fisiológica del desarrollo cuya finalidad es alcanzar la función reproductora.

El adelanto puberal es un tema de interés por su elevada frecuencia y por sus repercusiones sociales, educacionales y económico sanitarias.

Aparecen los caracteres sexuales secundarios como primeros signos de maduración gonadal<sup>1</sup>, con amplia variabilidad en la edad de inicio, secuencia y duración. La edad en que se considera normal el inicio puberal varía según los estudios epidemiológicos. Tanner realizó un estudio longitudinal con 192 niñas residentes en un orfanato, y observó que el 95% comenzaban la pubertad entre los 8,5 y los 13 años. Actualmente, en España, utilizamos datos obtenidos de la fusión de varios estudios con diferente metodología. En el longitudinal de la Fundación Andrea Prader, la edad de inicio del desarrollo mamario es de 10,6 años, la de inicio del desarrollo testicular de 12,3 años; la menarquia se presenta sobre los 12,7 años. En un estudio longitudinal catalán<sup>2</sup>, el 12% de las niñas presentó desarrollo mamario entre los 8 y 9 años. Otro estudio multicéntrico<sup>3</sup>, comprobó que la edad media de inicio de desarrollo mamario era 8,8 años o 9,9 según caracteres raciales, lo cual supone un avance de año y medio en comparación con los límites previos; recientemente se ha publicado una actualización de los criterios de adelanto puberal con indicación de derivación a especialistas<sup>4</sup>. En Europa, el estudio comparativo entre poblaciones de Dinamarca muestra un adelanto entre la cohorte de 1996 y la de 20065.

Los cambios puberales son secundarios a la activación de mecanismos neuroendocrinos complejos. La hormona liberadora de las gonadotropinas (GnRH) sintetizada en el hipotálamo, produce la liberación primero

de LH nocturna y después de FSH, posteriormente estos picos aparecen también durante el día. Entre los genes que regulan la síntesis de GnRH se encuentran los del sistema kisspeptina (*KISS1* y *KISS1R*), los que codifican la neuroquinina B y su receptor (*TAC3* y *TACR3*), el que codifica a la *makorin ring finger protein 3* (*MKRN3*), y el locus 6q21 (cerca del gen *LIN28B*)<sup>6</sup>. La gónada responde al estímulo de las gonadotropinas produciendo los esteroides sexuales que son los responsables de los cambios físicos.

### **Pubertad precoz (PP)**

Aparición de caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en la niña y de los 9 en el niño. Es 10 veces más frecuente en niñas que en niños. Es **central o GnRH-dependiente** cuando ocurre por activación del eje fisiológico descrito; es **periférica o GnRH-independiente** cuando los caracteres sexuales aparecen por aumento de la actividad de los esteroides sexuales sin intervención del eje. Algunos autores hablan de PP incompleta para referirse a la aparición aislada de vello pubiano o de mamas sin otros signos de pubertad. La **Tabla 1** recoge las causas conocidas de pubertad precoz.

La **PP central** supone más del 90% de los casos de precocidad puberal. El 60% de estas niñas inicia el desarrollo puberal entre los 6 y los 8 años, lo que indica que existen dos grupos muy diferenciados, antes y después de los 6 años. En niñas, en 33-70% de casos no se encuentra la causa responsable (PP central idiopática). En niños, es con mayor frecuencia secundaria<sup>6</sup>. Estudios moleculares realizados en familias con adelanto puberal muestran que el 27% de las PP centrales son de origen genético. Se conocen mutaciones del gen que codifica la kisspeptina o su receptor, y las del gen que codifica la proteína *MKRN3*. Estas también ocurren en casos no familiares de PP central<sup>7</sup>; se ha sugerido que la disminución de las concentraciones de esta proteína podría ser un marcador de inicio de pubertad<sup>8,9</sup>. Defectos genéticos que afectan al gen *delta-like 1 homolog* (*DLK1*), también se han asociado a casos familiares de PP central con alteraciones metabólicas en la edad adulta<sup>10</sup>.

**Tabla 1.** Etiología de la pubertad precoz

Central
Idiopática (familiar, étnica)
Mutaciones genéticas (KISS1, KISS1R, MKRN3, DLK1)
Secundaria
Tumores del sistema nervioso central
■ Hamartomas
■ Astrocitomas
■ Gliomas
■ Germinomas
■ Craneofaringioma
Malformaciones del sistema nervioso central
■ Quistes aracnoideos
■ Hidrocefalia
■ Displasia septo-óptica
■ Silla turca vacía
Otras patologías
■ Secuelas de infecciones
■ Radiación
■ Traumatismo
■ Neurofibromatosis
Periférica
■ Testicular: tumor de células de Leydig
■ Ovárica: tumor de la teca, tumor de la granulosa, quistes autónomos, gonadoblastomas
■ Suprarrenal: adenoma, carcinoma, hiperplasia suprarrenal congénita
■ Exceso de gonadotrofinas origen ectópico: hepatoblastoma, teratomas, gonadoblastomas, coriocarcinomas
■ Alteraciones genéticas del receptor: testotoxicosis. Síndrome de McCune Albright
■ Exógena: iatrogénica, disruptores endocrinos

El sobrepeso/obesidad pueden asociarse a adelanto puberal. Durante la última década se ha prestado mayor atención a los disruptores endocrinos ambientales que son capaces de alterar la homeostasis hormonal aumentando la actividad del receptor de estrógenos, bloqueando dicha actividad, actuando directamente sobre sistemas neuroendocrinos cerebrales, mediante modificaciones epigenéticas, etc. Pueden alterar la

función reproductora y trascender a la siguiente generación. La dificultad para valorar el efecto nocivo de estas sustancias es que son activas ya en periodo fetal y tienen un largo tiempo de latencia.

La **PP periférica** constituye menos del 10% de los casos de PP. La producción de esteroides sexuales es autónoma, y no se acompaña de activación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal. La forma isosexual se debe al aumento de producción de estrógenos ováricos o suprarrenales. La exposición a estrógenos puede ser accidental, de tipo medicamentoso (ingesta de anovulatorios, pomadas con estrógenos) o alimentario. El síndrome de McCune-Albright es una enfermedad genética que se caracteriza, en su forma completa, por la asociación de pubertad precoz, displasia fibrosa poliostótica y manchas de color café con leche. Puede asociarse a hipertiroidismo, hiperplasia suprarrenal multinodular, hiperparatiroidismo o síndrome de Cushing.

### Pubertad adelantada

Se manifiesta con los mismos signos y síntomas que la pubertad fisiológica, en las niñas entre los 8 y 9 años y, en los niños, entre los 9 y 10 años. En niñas, es una entidad relativamente prevalente (10-12%). En la mayoría de los casos progresa normalmente, la menarquia se produce a una edad relativamente temprana, pero dentro de lo normal y la talla adulta se sitúa en la zona genética. Sin embargo, existen tres poblaciones de pacientes de alto riesgo de compromiso de la talla adulta:

#### *Pubertad adelantada con talla baja al inicio*

En estos casos la talla final se verá comprometida: cuando el pronóstico de talla es <150 cm en la niña y <165 cm en el niño, o es inferior a -1 DE respecto a la talla media parental (TMP); en función de la edad ósea (EO), se puede considerar frenar la pubertad.

#### *Pubertad adelantada con antecedentes de bajo peso al nacer*

Se ha demostrado la asociación entre bajo peso al nacer, recuperación rápida y marcada de peso y ade-

lanto puberal. Esta secuencia también ocurre en individuos con peso adecuado al nacer que desarrollan sobrepeso/obesidad. El tejido adiposo subcutáneo es insuficiente para almacenar el exceso de lípidos y estos se depositan de forma ectópica, resultando en resistencia a la insulina e hiperinsulinismo compensador, aumento de IGF-I y disminución de las cifras de la proteína transportadora de las hormonas sexuales. Esta situación puede favorecer el inicio de la pubertad, precedida o no de adrenarquia precoz. La menarquia puede adelantarse 8-10 meses y la talla final se sitúa por debajo de la talla genética<sup>11</sup>. Estudios piloto han demostrado que el tratamiento preventivo con metformina en pacientes de riesgo mejora el perfil endocrino-metabólico en ambos sexos, y en niñas, normaliza la edad de la menarquia y previene el desarrollo de hiperandrogenismo ovárico en la adolescencia<sup>11,12</sup>.

### **Pubertad adelantada en niñas adoptadas**

El grupo más susceptible son las niñas adoptadas en países asiáticos o de Europa del Este, entre los 3-9 años. Estas niñas, experimentarán una alimentación diferente; como consecuencia, se producirá una ganancia rápida de peso. Estos cambios, además de aumentar los depósitos ectópicos de grasa, alteran señales neuroendocrinas, como la secreción de leptina (que incrementa los picos de GnRH) y llevan a la aparición temprana de caracteres sexuales secundarios por activación del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal. La pubertad es rápidamente progresiva y, aunque en ocasiones no son precoces, obligan a un seguimiento estrecho y, en muchas ocasiones, a iniciar tratamiento frenador.

### **Pubarquia precoz**

Aparición de vello púbico antes de los 8 años en niñas y antes de los 9 años en niños, sin telarquia ni aumento del tamaño testicular. Suele deberse al aumento precoz de la síntesis de andrógenos suprarrenales (adrenarquia precoz); el marcador del proceso es el sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS). Puede acompañarse de acné, axilarquia, y olor corporal. Es más frecuente en niñas. El diagnóstico diferencial debe realizarse con la pubertad precoz verdadera (ausencia

de desarrollo mamario), la hiperplasia suprarrenal congénita (concentraciones de 17-hidroxiprogesterona prepuberales <100 ng/dl) y con tumores virilizantes (clínica y ecografía). Si la EO o la velocidad de crecimiento están francamente aceleradas, el paciente ha de derivarse. Las niñas con pubarquia precoz tienen más riesgo de desarrollar pubertad adelantada rápidamente evolutiva, menarquia temprana e hiperandrogenismo ovárico en la adolescencia<sup>13</sup>. Estas alteraciones son más marcadas si existe sobrepeso.

### **Telarquia precoz aislada**

Aumento uni- o bilateral de la glándula mamaria en niñas menores de 8 años. No se acompaña de otros signos de desarrollo puberal ni de pigmentación areolar. Se debe al incremento temporal de la producción ovárica de estrógenos o a mayor sensibilización de los receptores estrogénicos a contaminantes ambientales con actividad hormonal. Si no existe avance de la edad ósea y el útero y ovarios son prepuberales, se debe seguir control periódico. Si la EO está avanzada en más de 1 año, o aumenta rápidamente, debe remitirse.

### **Caso clínico**

Niña de 6,5 años que inicia desarrollo mamario 6 meses antes.

Antecedentes familiares y personales: segunda hija de pareja sana, de origen caucásico. Talla del padre: 173 cm (-0,2 DE); talla de la madre 162,0 cm (-0,1 DE); talla media parental (TMP): 161,0 cm. Menarquia materna a los 12 años. Una hermana de 9 años prepuberal. Gestación no complicada; parto a las 40 semanas, PN: 3,5 kg (+0,6 DE); longitud: 51 cm (+0,7 DE).

Examen físico: talla: 128,0 cm (+1,7 DE); peso: 29 kg (+1,3 DE), índice de masa corporal (IMC): 17,7 kg/m<sup>2</sup> (+0,6 DE). Estadio puberal: S2P1A1. La gráfica de crecimiento muestra velocidad de crecimiento acelerada, con aumento de un percentil de peso y talla en 6 meses. Edad estatural (EE): 8,6 años. Este valor se obtiene llevando la talla de la paciente al percentil 50 y viendo a qué edad corresponde; lo habitual es que sea mayor que la edad crono-

lógica (EC) y similar a la EO. Exámenes complementarios: EO: 8 años 6 meses. Relación EO/EE: 1,3. Ecografía pélvica: longitud uterina: 40 mm, endometrio no visible. Volumen ovario derecho: 3 ml; izquierdo: 2,8 ml.

La sospecha diagnóstica es de PP central, probablemente genética, que puede tener o no carácter familiar. En esta paciente no hay factores de riesgo neonatales ni posnatales (ausencia de bajo peso al nacimiento, ausencia de obesidad o sobrepeso y ausencia de pubarquia prematura). A nivel práctico interesa establecer la relación EO/EE; cuando es superior a 1 indica aceleración de la progresión. Se debe establecer el ritmo de progresión de los signos puberales y el pronóstico de talla final mediante el método de Bayley-Pinneau para maduradoras avanzadas y compararlo con la talla media de la población de referencia y con la TMP. Las determinaciones hormonales van encaminadas a demostrar la activación del eje hipotálamo-hipófisis-gónada. El test de leuprolide (con un agonista de GnRH, con una potencia muy superior al GnRH natural), permite determinar las concentraciones de gonadotrofinas y esteroides gonadales basales y post-estimulación. Las determinaciones basales de estradiol y de testosterona no tienen ninguna utilidad en el diagnóstico de la PP central.

Se aconseja realizar RM hipofisaria en los varones con PP central y en niñas menores de 8 años<sup>14</sup>.

Con los datos clínicos, madurativos y hormonales se establece el grado de progresión. Cuando los datos no

son concluyentes se establece un periodo de observación clínica de 3-6 meses. Otros exámenes complementarios están supeditados a demostrar etiologías menos frecuentes. La **Tabla 2** muestra las características asociadas a pubertad precoz evolutiva y no evolutiva.

El **objetivo del tratamiento** es lograr una talla final en el rango de la TMP y conseguir que la menarquia se produzca dentro de límites normales. En primer lugar, se establece si se trata de PP central o periférica. Siempre que sea posible se realizará tratamiento etiológico. En el caso de que se trate de PP central rápidamente evolutiva idiopática, el tratamiento son los agonistas de GnRH. En esta paciente, sería adecuado el tratamiento frenador, dada la edad de inicio de la pubertad, y la aceleración de la velocidad de crecimiento y de la maduración ósea. Estos fármacos se obtienen modificando la estructura de la hormona nativa y actúan suprimiendo la secreción episódica de gonadotropinas mediante la saturación y el bloqueo de los receptores hipofisarios de GnRH<sup>7</sup>. Existen ocho tipos diferentes; el más utilizado en Europa es la triptorelina. Se utilizan fórmulas de liberación prolongada (duración de uno a doce meses), intramuscular. Los agonistas de duración anual (histrelina) son de implantación subcutánea. Los efectos secundarios son muy poco frecuentes: reacciones locales, aumento de la grasa corporal, disminución transitoria de la densidad mineral ósea y ocasionalmente, cefaleas<sup>7</sup>. Durante el tratamiento se ententece discretamente la velocidad de crecimiento, por lo que se han realizado estudios asociando hormo-

**Tabla 2.** Diagnóstico diferencial de la pubertad precoz central progresiva y no progresiva en niñas<sup>14</sup>

Criterios clínicos	Pubertad precoz central progresiva	Pubertad precoz central no progresiva
Progresión de estadios	3-6 meses	Estabilidad o regresión
Velocidad de crecimiento	Acelerada >6 cm/año	Normal para la edad
Edad ósea	Avanzada >1 año	Adecuada a la edad cronológica
Pronóstico talla final	Inferior a la talla genética	En el rango de la talla genética
Ecografía pélvica	Volumen uterino >2,5 ml o longitud útero >35 mm	Volumen uterino <2,5 ml o longitud útero <35 mm
Estradiol sérico	Elevado/normal	Bajo

na de crecimiento. Los resultados sobre talla final son variables, por lo que su uso debe individualizarse y en general relegarse a ensayos clínicos<sup>15</sup>.

El tratamiento no es efectivo después de la menarquia o cuando la pubertad está muy evolucionada, ya que puede repercutir negativamente en el pico de crecimiento puberal. Se aconseja no iniciarlo si la EO es mayor de 11 años en niñas y de 12 años en niños. Las edades límite para retirarlo varían en función de la etiología y del grado de maduración al diagnóstico. En general, se suspende el tratamiento a una edad adecuada para que la pubertad progrese, teniendo en cuenta la población de referencia. El tratamiento con agonistas se puede retirar a la EO de 12 años en niñas y de 13 años en niños. La preservación de estatura oscila entre 8 y 12 cm. El eje se recupera de forma rápida; en las niñas la menarquia se produce entre 9 y 24 meses después de suspender el tratamiento. En la PP periférica tumoral el tratamiento es etiológico. En la testotoxicosis se han utilizado combinaciones de antiandrógenos, inhibidores de la aromatasa y agonistas de GnRH; en el síndrome de McCune-Albright se han administrado con resultados variables inhibidores de la aromatasa de tercera generación (anastrozol y letrozol) y moduladores del receptor de estrógenos como el tamoxifen y el fulvestrant.

### Prevención

Recomendando una alimentación saludable, lactancia materna en niños con bajo peso al nacimiento, evitando la lactancia artificial con leches enriquecidas o derivados de la soja, consejos para evitar exposición a sustancias químicas de uso doméstico, advertir a las familias de los riesgos de una recuperación excesiva de peso en todos los niños y especialmente en niñas adoptadas que provienen de países asiáticos. Finalmente, mejorar las condiciones de salud de las gestantes a nivel mundial sería una de las mejores medidas de prevención primaria del adelanto puberal.

### Consideraciones finales

- El adelanto puberal engloba diferentes patologías de gravedad variable.

- Es necesario establecer el grado de pubertad y el ritmo de progresión.
- El tratamiento con agonistas de GnRH es eficaz, selectivo y reversible. El tratamiento con metformina es útil para modular la progresión puberal en pacientes con antecedente de bajo peso al nacer seguido de recuperación rápida.
- En pacientes con antecedente de bajo peso al nacer es fundamental mantener un índice de masa corporal dentro de la normalidad y controlar el inicio y la progresión de la pubertad.
- La pubertad adelantada de evolución lenta en niñas sin factores de riesgo no es subsidiaria de tratamiento.

## PUBERTAD RETRASADA

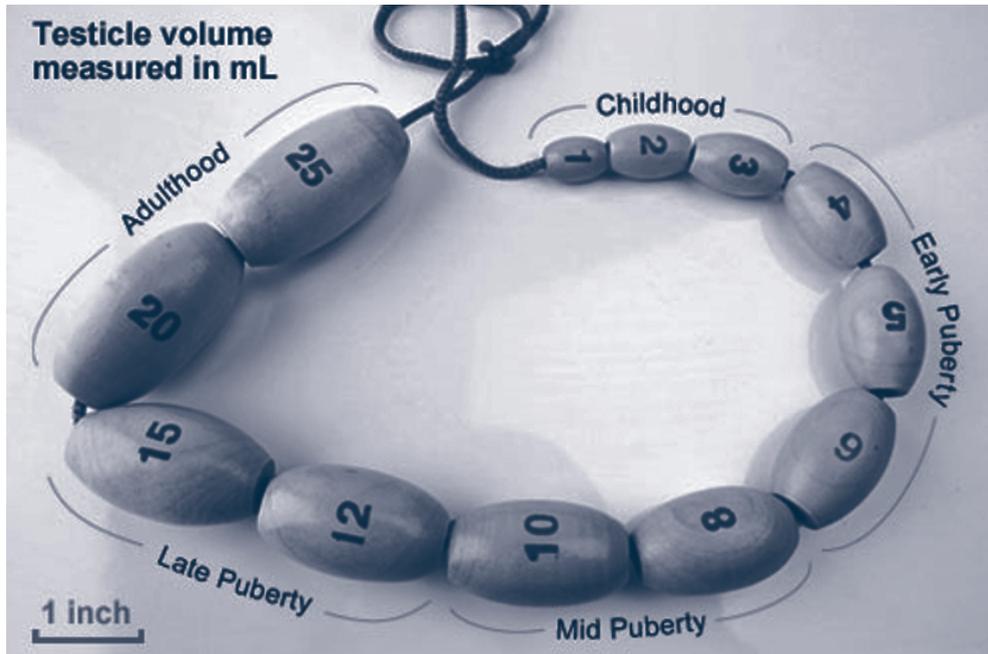
### Definición y epidemiología

Ausencia de signos puberales a una edad superior en 2 DE a la habitual en la población de referencia; en niñas, la falta de desarrollo mamario a los 13 o más años y en niños, la ausencia de aumento del volumen testicular (igual o superior a 4 ml [Figura 1]) a una edad >14 años<sup>1</sup>. También se considera pubertad retrasada o incompleta la ausencia de progresión del volumen testicular durante dos o más años, la ausencia de menarquia a una edad superior a los 16 años (siempre que el desarrollo mamario esté presente) o la ausencia de menarquia a los cinco años de inicio del desarrollo mamario. Afecta a un 3-5% de la población y es más frecuente en niños que en niñas. El 65% de los niños y el 35% de las niñas que consultan por pubertad retrasada presentan un cuadro transitorio.

### Etiopatogenia y clasificación

Los factores genéticos determinan entre el 50 y el 80% del *timing* puberal, pero existen otros factores, como la adiposidad corporal, el ritmo de ganancia de peso, la sensibilidad a la insulina del individuo y factores epigenéticos, que codeterminan la evolución<sup>16</sup> (Tabla 3).

Figura 1. Orquidómetro de Prader. Relación con el tamaño testicular y el estadio puberal

Tabla 3. Etiología de la pubertad retrasada<sup>14</sup>

Hipogonadismo hipergonadotropo	Hipogonadismo hipogonadotropo	Hipogonadismo hipogonadotropo funcional
<p><i>Sexo masculino</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Síndrome de Klinefelter</li> <li>■ Anorquia, síndrome de regresión testicular</li> </ul> <p><i>Sexo femenino</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Síndrome de Turner</li> <li>■ Fallo ovárico precoz</li> </ul> <p><i>Ambos sexos</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Disgenesia gonadal</li> <li>■ Quimioterapia</li> <li>■ Radioterapia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Hipogonadismo hipogonadotropo aislado</li> <li>■ Síndrome de Kallmann</li> <li>■ Panhipopituitarismo</li> <li>■ Tumores del sistema nervioso central</li> <li>■ Enfermedades infiltrativas</li> <li>■ Quimioterapia</li> <li>■ Radioterapia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Retraso constitucional del crecimiento y desarrollo (RCCD)</li> <li>■ Celiaquía</li> <li>■ Enfermedad inflamatoria intestinal</li> <li>■ Anorexia nerviosa</li> <li>■ Hipotiroidismo</li> <li>■ Ejercicio físico excesivo</li> </ul>

### Hipogonadismo hipogonadotropo

Se produce por falta de activación central del eje hipotálamo-hipófisis y puede ser funcional, transitorio (retraso constitucional del crecimiento y desarrollo [RCCD]) o permanente.

### Retraso constitucional del crecimiento y desarrollo (RCCD)

Constituye la causa más frecuente de retraso puberal en ambos sexos, con una frecuencia superior en varones (65% frente a 35% en niñas). Es un diagnóstico de

exclusión, después de descartar patologías específicas<sup>16,17</sup>. Existen antecedentes familiares en un 70% de los casos, con un patrón de herencia dominante y penetrancia variable. Las técnicas de secuenciación masiva del exoma han permitido identificar en estas familias mutaciones en genes que influyen la migración de las neuronas de GnRH y variantes patogénicas en genes causantes de hipogonadismo hipogonadotropo permanente<sup>18,19</sup>.

Habitualmente son niños con talla baja desde los 2 o 3 años de edad, con velocidad de crecimiento normal durante el período prepuberal, pero relativamente baja para la edad. La edad ósea es inferior a la cronológica pero concordante con la edad estatural; la adrenarquia también se retrasa. La mayoría de los varones con RCCD inician pubertad cuando alcanzan una edad ósea entre 12 y 14 años y las niñas cuando está entre 11 y 13 años. A pesar del retraso del estirón puberal, generalmente la talla se recupera, aunque hay un pequeño porcentaje de pacientes que alcanza una talla definitiva inferior a la prevista.

El diagnóstico diferencial con el hipogonadismo hipogonadotropo permanente (HHP) en los varones es difícil en las etapas iniciales, pero ayudan algunos datos que caracterizan a los pacientes con RCCD (Tabla 4):

**Tabla 4.** Diagnóstico diferencial entre retraso constitucional del crecimiento y desarrollo (RCCD) [hipogonadismo hipogonadotropo transitorio] e hipogonadismo hipogonadotropo permanente

	RCCD	HH genético
Frecuencia	Elevada	Baja
Antecedentes familiares	Frecuentes	Ocasionales
Talla	Baja	Normal/alta
Velocidad crecimiento	Lenta	Normal
Proporciones corporales	Infantiles	Eunucoides
Edad ósea	Retrasada	Normal
Genitales	Prepuberales	Hipoplásicos

- Suelen existir antecedentes familiares.
- La talla y la velocidad de crecimiento son bajas para la edad.
- Las proporciones corporales son normales.
- Los genitales son infantiles, no hipoplásicos; en el HHP los testes y la longitud peneana son de menor tamaño por la falta de estimulación en los primeros meses de vida (“minipubertad” neonatal ausente).
- La edad ósea está retrasada para la edad cronológica.
- Los caracteres sexuales secundarios aparecen antes de los 16 años.

El RCCD en niñas es menos frecuente. Es importante diferenciar el tejido mamario de la grasa mamaria (adipomastia). La presencia de vello pubiano, axilar o aumento del olor corporal no excluye la presencia de un retraso de la pubertad. Habitualmente no requiere de tratamiento, salvo existan trastornos psicológicos y dificultad de adaptación escolar, en cuyo caso se recomienda inducir la pubertad.

**Secundario a enfermedades crónicas:** la causa más frecuente es la desnutrición. En general se inicia la pubertad cuando se soluciona la enfermedad y se alcanza un peso adecuado. Esta situación se presenta en los trastornos funcionales del eje hipotálamo-hipófisis desencadenados por exceso de entrenamiento físico. En las niñas hay una teoría clásica que apunta la necesidad de un peso crítico para iniciar pubertad y para iniciar ovulación. La enfermedad celíaca puede manifestarse con un retraso puberal. El estrés psíquico también puede ser causa de retraso puberal, especialmente los trastornos de la conducta alimentaria.

**Secundario a alteraciones del sistema nervioso central:**

- Primarias (embriopatías o alteraciones genéticas) o secundarias a secuelas por patología tumoral, infecciosa o traumática.

- La displasia septoóptica, debida a una malformación del prosencéfalo, se caracteriza por aplasia o hipoplasia del nervio óptico e hipopituitarismo de intensidad variable. Los tumores hipotálamo-hipofisarios –el más frecuente el craneofaringioma– suelen afectar la secreción de otras hormonas y se acompañan de síntomas de hipertensión endocraneal con afectación del campo visual.
- La hiperprolactinemia es una causa poco frecuente de retraso puberal. Aunque cualquier tumor que comprima el tallo hipofisario puede liberar prolactina, en general es un adenoma hipofisario. Los niveles plasmáticos de prolactina oscilan entre 100 y 250 ng/ml, siendo superiores a 250 ng/ml en los macroprolactinomas (>10 mm de diámetro). La hiperprolactinemia funcional puede ser provocada por drogas que disminuyen la dopamina o bloquean sus receptores, tales como reserpina, alfa-metildopa, fenotiazinas, butirofenonas, metoclopramida, sulpiride, y estrógenos entre otras<sup>20</sup>.

**Secundario a deficiencia de gonadotrofinas de causa genética:** el síndrome de Kallmann se debe a un defecto en la migración de las neuronas neurosecretoras que determina una falta total o parcial de liberación de GnRH. Puede ser esporádico o familiar. Las formas familiares habitualmente tienen herencia autosómica dominante, aunque también se han descrito con herencia recesiva o ligada al cromosoma X. Tiene una prevalencia aproximada de 1/7500 hombres y 1/50 000 mujeres. Debe sospecharse en pacientes con retraso puberal, sin compromiso de la talla, con o sin hiposmia o anosmia, defectos de la línea media facial (incisivo único, paladar ojival, labio leporino) e hipoacusia o sordera neurológica. Durante la niñez, pueden presentar micropene (<2 cm de largo al nacer o <2,5 DE para la edad) o criptorquidia. Las proporciones corporales inicialmente normales se hacen eunucoides con la edad. La adrenaquía se presenta a una edad normal. La RM puede mostrar hipoplasia o aplasia de los bulbos olfatorios. El diagnóstico diferencial con el RCCD es difícil.

La interacción de alteraciones genéticas con factores ambientales, como los disruptores endocrinos, puede

dar lugar a diferentes formas de hipogonadismo y en ciertos casos se asiste a la recuperación de la función gonadal tras varios años de tratamiento, al dejar el mismo, incluso en presencia de anosmia<sup>21</sup>.

Otros síndromes genéticos que pueden presentar hipogonadismo hipogonadotropo son los síndromes de Prader-Willi y Laurence-Moon-Bield. Se ha descrito la asociación entre hipogonadismo hipogonadotropo funcional y déficit de atención con o sin hiperactividad, lo cual sugiere una etiopatogenia compartida.

### *Hipogonadismo hipergonadotropo*

Se debe a la ausencia de respuesta de la gónada al estímulo de las gonadotrofinas hipofisarias. La gónada no produce esteroides sexuales y por el mecanismo de *feedback*, se mantiene la hiperestimulación hipofisaria.

**En niñas,** la frecuencia es del 26%. La primera causa es el **síndrome de Turner**, especialmente si existe talla baja. La incidencia es de 1/2500 a 1/10 000 recién nacidas. El diagnóstico prenatal es cada vez más frecuente; puede pasar desapercibido hasta la pubertad o diagnosticarse en la vida adulta por infertilidad. La pubertad no suele presentarse en las pacientes con cariotipo 45X0, pero un 30% de mosaicos tienen pubertad espontánea y un 2-5% puede llegar a tener menarquía con ciclos regulares y fertilidad. El fenotipo es muy variable, siendo constante la talla baja, que puede asociarse a ptosis palpebral, micrognatia, paladar ojival, anomalías dentales, orejas y pelo de implantación baja, cuello ancho y corto, tórax en escudo con areolas mamarias separadas, malformaciones cardíacas, renales, gastrointestinales (telangetasias, hemangiomas, enfermedad inflamatoria) y esqueléticas (cúbito valgo, acortamiento de cuarto metacarpiano, escoliosis) e infertilidad. Se asocia a enfermedades autoinmunes (tiroiditis de Hashimoto, Graves, diabetes mellitus). La inteligencia es normal, aunque pueden tener problemas en la percepción espacial, coordinación visomotora y habilidad matemática. El desarrollo de hipoacusia de conducción y neurosensorial puede afectar el rendimiento escolar. El 60% tienen el cuadro clásico, el resto son mosaicos o alteraciones estructurales del

cromosoma X, con manifestaciones clínicas menos evidentes, siendo constante la talla baja y grados variables de fallo ovárico. El diagnóstico se hace mediante un cariotipo en sangre periférica<sup>22</sup>.

Las mujeres con **disgenesia gonadal pura** (46XY o síndrome de Swayer) y disgenesia gonadal mixta (cariotipo en mosaico 46XY/46XX) presentan grados variables de ambigüedad genital. En la disgenesia gonadal pura la talla es normal y los genitales internos y externos femeninos normales. Habitualmente no inician pubertad; ocasionalmente, en las formas incompletas las gónadas pueden producir estrógenos o testosterona. Si producen estrógenos, habrá desarrollo mamario, algunos ciclos y posteriormente amenorrea secundaria. Si producen testosterona, tendrán grados variables de virilización. La presencia del Y aumenta significativamente el riesgo de gonadoblastoma y está indicada la gonadectomía profiláctica. Se puede transmitir en forma autosómica dominante o recesiva y más habitualmente ligada al cromosoma X.

Ha aumentado la prevalencia de fallo gonadal secundaria al efecto citotóxico de la **quimioterapia o radioterapia**, como resultado de la mayor supervivencia de los pacientes con cáncer. En relación con la radioterapia, una dosis de 4 Gy sobre los ovarios produce 30% de esterilidad en mujeres jóvenes.

La **insuficiencia ovárica primaria** o fallo ovárico precoz es una causa infrecuente de retraso puberal. La etiología puede ser genética, autoinmune, iatrogénica o idiopática<sup>23</sup>. Generalmente se presenta como amenorrea secundaria y menopausia precoz y puede asociarse a enfermedades autoinmunes.

**En niños**, la causa más frecuente es el **síndrome de Klinefelter**, que se presenta entre 1:400 y 1:1000 recién nacidos vivos<sup>24</sup>. En la etapa prepuberal se puede sospechar en pacientes con testes no descendidos o pequeños o con micropene, con talla mayor que lo esperado y relación segmento superior/inferior disminuido. Asocian problemas de conducta y aprendizaje. En etapa puberal, el diagnóstico se plantea en pacientes con ginecomastia, grados variables de virilización (crecimiento peneano y vello púbico), pero con testes pe-

queños, de consistencia firme y que no aumentan de volumen. El cariotipo más frecuente es 47XXY, pudiendo tener múltiples X e Y.

### Diagnóstico diferencial

La causa más frecuente de pubertad retrasada, en ambos sexos, es el RCCD, que representa más del 50% de las consultas (70% son varones). El resto se pueden distribuir en cuatro categorías<sup>11</sup>:

- Hipogonadismo hipogonadotropo funcional ( $\approx 20\%$ ).
- Hipogonadismo hipogonadotropo permanente ( $\approx 10\%$ ).
- Hipogonadismo hipergonadotropo permanente ( $\approx 10\%$ ).
- Idiopáticos ( $\approx 5\%$ ).

Para llegar al diagnóstico se aconseja la siguiente secuencia:

- **Historia clínica:** descartar enfermedades crónicas, secuelas neurológicas (traumática, infecciosa, radio o quimioterapia), trastornos del apetito, exceso de ejercicio, trastornos psicológicos, antecedente de criptorquidia, uso de drogas, hipertensión endocraneal o alteraciones neuro-hipofisarias (polidipsia, poliuria, nicturia, enuresis secundaria) e hipotiroidismo. Se debe conocer la edad de menarquia materna, estirón puberal del padre y hermanos, historia familiar de infertilidad y alteraciones del olfato.
- **Examen físico:** talla, velocidad de crecimiento, índice de masa corporal, relación de los segmentos corporales, envergadura (esta no debe exceder en más de 5 cm de la talla, hábito eunucoide característico de los hipogonadismos); manchas café con leche, vitiligo, pigmentación; agudeza visual y exploración del volumen tiroideo. Estadio puberal (Tanner). La presencia de testes pequeños de

consistencia dura y ginecomastia orientan a un síndrome de Klinefelter.

- **Exámenes complementarios:** analítica para descartar enfermedades crónicas; las concentraciones basales de gonadotrofinas (FSH, LH) y de esteroides gonadales solo son útiles en el hipogonadismo hipergonadotropo, en el que la FSH y LH se encontrarán elevadas y los esteroides gonadales serán indetectables. En estos casos se debe realizar un cariotipo. El RCCD y el hipogonadismo hipogonadotropo aislado plantean serias dificultades en su diagnóstico, especialmente en etapas iniciales. No existe un test específico para su diferenciación, en general es necesario establecer un periodo de observación clínica. La determinación de LH matinal con métodos ultrasensibles permite ocasionalmente diagnosticar pubertad inicial. En el varón, una testosterona matinal >20 ng/dl predice crecimiento testicular (>4 ml) en los siguientes 12 meses. Los niveles de inhibina B pueden ser útiles en el diagnóstico diferencial en varones<sup>17</sup>.
- Existen test dinámicos para discriminar entre RCCD y déficit aislado de gonadotrofinas. El aumento >7,5 UI/l de LH (después de administrar 100 microgramos de GnRH), precede a los signos físicos de maduración sexual en menos de un año. La estimulación con agonistas de GnRH parece ser más discriminativa<sup>25</sup>.
- En imprescindible valorar la maduración ósea. En general está retrasada en los pacientes con RCCD y en otras enfermedades crónicas, por lo cual no es diagnóstica. La RM es obligatoria en pacientes con alteraciones neurológicas; si no existe sintomatología, se puede retrasar hasta los 15 años.

### Caso clínico (RCCD)

Varón de 14,5 años con ausencia de desarrollo puberal y enlentecimiento progresivo del crecimiento.

TMP: 175 cm. Madre, menarquia a los 14 años; padre, estirón tardío. Parto espontáneo a las 39 semanas. Peso

al nacer: 3,4 kg (0,25 DE); longitud: 50,0 cm (0 DE) cm. Lactancia materna exclusiva 4 meses. Alimentación complementaria reglada, sin problemas. Crecimiento por percentil 25-50 hasta los 11 años, cuando inicia descenso de la velocidad de crecimiento, colocándose ligeramente por debajo del percentil 3. **Examen físico:** peso: 31 kg (-2,4 DE); talla: 145,8 cm (-2,8 DE). Proporciones corporales normales. Exploración por aparatos normal. Genitales: G2P3A1; volumen testicular: 6 ml.

**Exámenes complementarios y evolución:** hemograma, glucosa, lípidos, función hepática, renal y tiroidea normales. Marcadores de celiaquía negativos. IGF-1: 166 ng/ml (normal, 190-424). IGFBP-3: 2,6 mg/dl (normal, 2,4-8,4). EO: 12 años. A los 9 meses muestra velocidad de crecimiento prepuberal (5,0 cm/año) y aumento de volumen testicular a 12 ml bilateral. Seis meses más tarde, el paciente ya ha iniciado espontáneamente brote puberal, con incremento de la velocidad de crecimiento a 9 cm/año. Pronóstico de talla en zona diana.

### Tratamiento

Etiológico siempre que sea posible. En el varón con RCCD, el tratamiento está indicado si el paciente tiene problemas psicológicos o no ha iniciado pubertad a los 14 años. Se puede tratar durante un periodo de seis meses con dosis bajas de enantato de testosterona. Se recomienda 50-75 mg IM, mensual durante 3-6 meses y ver evolución. Es poco probable necesitar una segunda tanda. Con este tratamiento, mejora la velocidad de crecimiento, se logra cierto grado de virilización (aumento longitud del pene, sin cambios en el volumen testicular) y no se compromete la talla final<sup>26</sup>. La testosterona oral no se utiliza por la toxicidad hepática. Las niñas, en general se ven menos afectadas psicológicamente, por lo que habitualmente no necesitan terapia de sustitución; si el retraso es muy importante, se pueden usar dosis bajas de etinil-estradiol oral, durante 3-6 meses y luego observar la evolución. Actualmente se prefiere el 17β-estradiol (estrógeno natural), que evita el paso hepático, por vía oral o transdérmica.

La hormona del crecimiento en el RCCD no mejora de forma evidente la talla final por lo cual no se recomien-

da. Los inhibidores de la aromataza retrasan el cierre epifisario, pero no se recomiendan por alteración de la formación ósea trabecular vertebral.

En el déficit de gonadotrofinas, debe efectuarse tratamiento con esteroides sexuales de forma escalonada, en varones, testosterona IM (50 mg/mes; aumentar dosis cada seis meses hasta alcanzar 200 mg/mes). Algunos pacientes pueden presentar irritabilidad o edemas en los días siguientes. Se recomienda determinación de los niveles plasmáticos la semana siguiente a la inyección. El tratamiento sustitutivo se mantiene de por vida, variando la vía (subcutánea, gel, implantes) y la dosis. En el momento que deseen fertilidad usar GnRH en pulsos mediante bombas de infusión. En caso de necesitar prótesis testicular, no es aconsejable intervenir hasta la fase final de la pubertad, cuando el desarrollo del escroto es suficiente<sup>27</sup>.

La inducción de la pubertad en chicas sigue un patrón parecido, se inicia con etinil-estradiol oral, inicialmente 2 µg/día, a dosis crecientes durante 2-3 años y posteriormente se añade un progestágeno secuencial para conseguir ciclos menstruales. Las dosis iniciales de 17β-estradiol oral son 5 µg/kg/día; las de vía transdérmica de 3-6 µg/día, (1/4-1/8 de parche de 25 µg)<sup>28,29</sup>. El tratamiento sustitutivo es permanente y se requiere tratamiento específico para conseguir fertilidad.

En los prolactinomas, están indicados los agonistas de dopamina, que disminuyen los niveles plasmáticos de prolactina y reducen el tamaño tumoral. La única excepción son los macroprolactinomas con compromiso de campo visual, en cuyo caso la cirugía es prioritaria.

## BIBLIOGRAFÍA

- Marcos MV, Ferrer A, Ibáñez L. Pubertad normal. En: Cruz M. Editor. Tratado de Pediatría. 10.ª ed. Madrid: Ergon; 2010. p. 1079-86.
- Martí-Henneberg C, Vizmanos B. The duration of puberty in girls is related to the timing of its onset. *J Pediatr*. 1997;131:618-21.
- Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics*. 1997;99:505-12.
- Kaplowitz P, Bloch C. Evaluation and referral of children with signs of early puberty. *Pediatrics*. 2016;137:e20153732.
- Aksglaede L, Sorensen K, Petersen JH, Skakkebaek NE, Juul A. Recent decline in age at breast development: The Copenhagen Puberty Study. *Pediatrics*. 2009;123:e932-9.
- Abreu AP, Kaiser UB. Pubertal development and regulation. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:254-64.
- Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:265-74.
- Hagen CP, Sørensen K, Mieritz MG, Johannsen TH, Almstrup K, Juul A. Circulating MKRN3 levels decline prior to pubertal onset and through puberty: a longitudinal study of healthy girls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:1920-6.
- Busch AS, Hagen CP, Almstrup K, Juul A. Circulating MKRN3 levels decline during puberty in healthy boys. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:2588-93.
- Gomes LG, Cunha-Silva M, Crespo RP, Ramos CO, Montenegro LR, Canton A, et al. DLK1 is a novel link between reproduction and metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:2112-20.
- Ibáñez L, López-Bermejo A, Díaz M, Marcos MV, de Zegher F. Early metformin therapy to delay menarche and augment height in girls with precocious pubarche. *Fertil Steril*. 2011;95:727-30.
- Díaz M, Bassols J, López-Bermejo A, de Zegher F, Ibáñez L. Metformin treatment to reduce central

- adiposity after prenatal growth restraint: a placebo-controlled pilot study in prepubertal children. *Pediatr Diabetes*. 2015;16:538-45.
13. Ibáñez L, Ong KK, López-Bermejo A, Dunger DB, de Zegher F. Hyperinsulinaemic androgen excess in adolescent girls. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;100:499-508.
  14. Carel JC, Léger J. Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med*. 2008;358:2366-77.
  15. Liu S, Liu Q, Cheng X, Luo Y, Wen Y. Effects and safety of combination therapy with gonadotropin-releasing hormone analogue and growth hormone in girls with idiopathic central precocious puberty: a meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2016;39:1167-78.
  16. Howard SR, Dunkel L. Delayed puberty – phenotypic diversity, molecular genetic mechanisms and recent discoveries. *Endocr Rev*. 2019;40:1285-1317.
  17. Howard SR, Dunkel L. Management of hypogonadism from birth to adolescence. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32:355-72.
  18. Howard SR, Guasti L, Ruiz-Babot G, Mancini A, David A, Storr HL, et al. IGSF10 mutations dysregulate gonadotropin-releasing hormone neuronal migration resulting in delayed puberty. *EMBO Mol Med*. 2016;8:626-42.
  19. Howard SR, Oleari R, Poliandri A, Chantzara V, Fantin A, Ruiz-Babot G, et al. HS6ST1 insufficiency causes self-limited delayed puberty in contrast with other GnRH deficiency genes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:3420-9.
  20. Matalliotakis M, Koliarakis I, Matalliotaki C, Trivli A, Hatzidaki E. Clinical manifestations, evaluation and management of hyperprolactinemia in adolescent and young girls: a brief review. *Acta Biomed*. 2019;90:149-57.
  21. Young J, Xu C, Papadakis GE, Acierio JS, Maione L, Hietamäki J, et al. Clinical management of congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Endocr Rev*. 2019;40:669-710.
  22. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol*. 2017;177:G1-G70.
  23. Jiao X, Ke H, Qin Y, Chen ZJ. Molecular genetics of premature ovarian insufficiency. *Trends Endocrinol Metab*. 2018;29:795-807.
  24. Shiraishi K, Matsuyama H. Klinefelter syndrome: from pediatrics to geriatrics. *Reprod Med Biol*. 2018;18:140-50.
  25. Sedlmeyer IL, Palmert MR. Delayed puberty: analysis of a large case series from an academic center. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:1613-20.
  26. Ibáñez L, Potau N, Zampolli M, Virdis R, Gussinyé M, Carrascosa A, et al. Use of leuprolide acetate response patterns in the early diagnosis of pubertal disorders: comparison with the gonadotropin-releasing hormone test. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;78:30-5.
  27. Dunkel L, Quinton R. Transition in endocrinology: induction of puberty. *Eur J Endocrinol*. 2014;170:229-39.
  28. Matthews D, Bath L, Högler W, Mason A, Smyth A, Skae M. Hormone supplementation for pubertal induction in girls. *Arch Dis Child*. 2017;102:975-80.
  29. Donaldson M, Krüström B, Ankarberg-Lindgren C, Verlinde S, van Alfen-van der Velden J, Gawlik A, et al. Optimal pubertal induction in girls with Turner syndrome using either oral or transdermal estradiol: a proposed modern strategy. *Horm Res Paediatr*. 2019;91:153-63.

