

Pubertad precoz y retraso puberal

Autores: Jesús Pozo Román¹, María Teresa Muñoz Calvo²

Institución: ¹Médico Adjunto del Servicio de Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Profesor Asociado del Departamento de Pediatría de la UAM. CIBER Fisiopatología y Nutrición. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

²Médico Adjunto del Servicio de Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Profesor Asociado del Departamento de Pediatría de la UAM. CIBER Fisiopatología y Nutrición. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

1. INTRODUCCIÓN

Las alteraciones en la cronología de la pubertad pueden determinar trastornos no sólo del desarrollo gonadal y genital, sino también, del crecimiento, de la composición y proporciones corporales, así como de los aspectos psicológicos y emocionales propios de la adolescencia. La magnitud de estos trastornos dependerá de la causa que las origine, del grado de adelanto o de retraso en su inicio y de la rapidez de su progresión.

La pubertad es el periodo del desarrollo humano en el que tienen lugar los cambios biológicos y somáticos que marcan la diferencia entre la infancia y la edad adulta. Un proceso madurativo de límites muy imprecisos que, en condiciones normales, se inicia con la aparición de los caracteres sexuales secundarios y finaliza cuando se ha alcanzado la talla adulta, la maduración sexual completa y la capacidad reproductora. Este proceso conlleva no sólo el desarrollo gonadal y genital, sino también, la aceleración del crecimiento, la modificación de la composición corporal y de las proporciones corporales, así como, los cambios psicológicos y emocionales propios de la adolescencia. Por consiguiente, las alteraciones en la cronología de la pubertad pueden determinar trastornos en todos estos aspectos, cuya magnitud dependerá de la causa que las origine, del grado de adelanto o de retraso en su inicio y de la rapidez de su progresión.

1.1. ASPECTOS ENDOCRINOLÓGICOS DEL INICIO PUBERAL

Desde el punto de vista endocrinológico (1), el inicio de la pubertad supone la reactivación del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal (HHG) y el incremento consiguiente de la secreción pulsátil de la hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas (LHRH o GnRH). Las neuronas productoras de GnRH tienen su origen embriológico en el ectodermo oral y a partir de la sexta semana de vida intrauterina migran desde la placoda olfatoria a su localización normal en el hipotálamo, desde donde proyectan sus axones hacia la eminencia media (2). Se ha demostrado que estas neuronas, independientemente de estímulos externos, poseen la capacidad de secretar GnRH en forma pulsátil, con autorritmicidad sincronizada y espontánea; sin embargo, la amplitud de los pulsos secretorios de GnRH, cuyo incremento es característico del inicio de la pubertad, está regulada por la acción de señales estimulantes (sistema glutaminérgico, noradrenérgico, dopaminérgico, kisspeptinas...) e inhibitoras (sistema gabaérgico, opiáceos endógenos...) que, en forma de neuropéptidos y neurotransmisores, actúan en el hipotálamo. La secreción de GnRH está, además, modulada por la interacción entre las neuronas que la producen y las células gliales circundantes, así como por el sistema nervioso central (SNC), que, a su vez, integra los efectos de muchos factores externos, que influirían en el momento de inicio puberal, como serían: nutrición, ejercicio, estrés o factores sociales y psicológicos, entre otros. En los últimos años, se ha avanzado mucho en la comprensión de este sistema, pero su complejidad y nuestro limitado conocimiento de muchos de los aspectos implicados justifica que, todavía, seamos incapaces de explicar: cómo, cuándo y por qué se pone en marcha la pubertad.

La liberación pulsátil de GnRH induce, a su vez, la secreción pulsátil de las gonadotropinas hipofisarias, LH (hormona luteinizante) y FSH (hormona folículo-estimulante), que actúan coordinadamente en la gónada para inducir la maduración de las células germinales (óvulos o espermatozoides) y la producción de esteroides sexuales (ES), así como de otros péptidos gonadales, como es el caso, entre otros, de las inhibinas. Los ES, principalmente testosterona en el varón y estradiol en la mujer, son los responsables finales del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y ejercen un retrocontrol negativo en hipotálamo e hipófisis, reduciendo la secreción de GnRH y LH; mientras que, las inhibinas controlan, en la hipófisis, la secreción de FSH a través de un asa de retrocontrol diferente. Además y posteriormente, en la mujeres y una vez establecidos los ciclos menstruales, se desarrolla un nuevo asa de retrocontrol, en este caso positivo, que hace que los estrógenos incrementen la secreción de gonadotropinas durante la fase del ciclo crítica para la ovulación (2).

En condiciones normales, el eje HHG está activo durante breves periodos de la vida intrauterina, así como en el periodo neonatal y primer año de vida (mini-pubertad). Después, el eje permanece quiescente, consecuencia de una supresión activa de la secreción de GnRH, hasta que se aproxima el tiempo de la pubertad, momento en que se reactiva la secreción pulsátil de GnRH y, con ella, la de LH y FSH, inicialmente durante la noche y, posteriormente, a medida que la pubertad progresa, durante el resto del día. El conocimiento de estos periodos tiene relevancia a la hora de estudiar el eje HHG; ya que, durante el periodo quiescente prepuberal es difícil, por no decir imposible, establecer un diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotropo; mientras que, durante el primer año de vida la ausencia de secreción gonadotropa es muy sugerente de un hipogonadismo hipogonadotropo congénito (2).

1.2. INICIO DE LA PUBERTAD

La variabilidad en la edad de inicio puberal (*tempo* de la pubertad), entre individuos de condiciones de vida similares, es de unos 4-5 años. Esta variabilidad está determinada por factores genéticos (75-80 % de la variabilidad) y ambientales (25-30 %).

El inicio de la pubertad, desde el punto de vista clínico, lo marca la aparición y desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, que sigue una secuencia relativamente predecible que fue categorizada en cinco fases o estadios (estadio I, prepúber, a estadio V, pubertad completa) por James Tanner (3) a principios de la década de los sesenta (para una descripción completa de estos estadios y la cronología de la pubertad, ver "Pubertad normal y sus variantes", en este mismo número de *Pediatría Integral*). En las niñas, la telarquia o aparición del botón mamario

suele ser el primer signo de desarrollo puberal (estadio II, a una edad media de 10,5-11 años; intervalo de 8 a 13 años) y coincide, habitualmente con el inicio del "estirón puberal". En los varones, el inicio de la pubertad lo marca el incremento del volumen testicular, que alcanza o supera los 4 mL o, si no se dispone de orquidómetro, una longitud mayor o igual a 25 mm (estadio II, a una edad media de 11,5-12 años; intervalo de 9 a 14 años). En los varones, a diferencia de las niñas, el estirón puberal no coincide con el inicio de la pubertad, sino que se inicia más tardíamente, aproximadamente un año después (12,5-13 años), en el estadio III y cuando el volumen testicular ha alcanzado los 8-12 mL de volumen.

Los datos descritos corresponden a estudios longitudinales europeos llevados a cabo en la década de los sesenta del siglo pasado. Desde mediados del siglo XIX a mediados del siglo XX, en los países occidentales desarrollados, se ha observado una mejoría en el crecimiento, con mayores tallas adultas en ambos sexos, y una tendencia a una maduración más rápida, especialmente en mujeres, donde la edad de la menarquia se adelantó desde los 15-17 años a menos de 14 años (4). Ambos fenómenos, conocidos como tendencia secular del crecimiento y desarrollo, muestran variaciones de magnitud entre diferentes países y se han atribuido a la mejoría en la nutrición, salud y condiciones generales de vida; no obstante, es objeto de debate si esta tendencia secular continúa, como sugieren algunos estudios en EE.UU (5) o se ha estabilizado. Los análisis realizados en diferentes poblaciones y momentos, con distintas metodologías, hacen difícil establecer conclusiones definitivas (6). En cualquier caso, la **edad de inicio puberal** muestra una variabilidad de unos 4-5 años entre individuos con condiciones de vida similares (4). Esta variabilidad parece estar determinada por factores genéticos (75-80 % de la variabilidad) y ambientales (25-30 %):

- **Factores familiares y étnicos.** La influencia genética en la edad de inicio puberal ha sido plenamente demostrada mediante estudios familiares de la menarquia y de concordancia entre gemelos monocigóticos; no obstante, sus bases genéticas no han sido claramente identificadas. Se han identificado polimorfismos en determinados genes [receptor de andrógenos, receptor alfa de estrógenos, *CYP17* o proteína transportadora de esteroides sexuales (SHBG)] y, más recientemente, mediante estudios de asociación del genoma completo (GWAS), dos loci, uno en 6q21 y otro en 9q31.2, que podrían estar implicados en el *tempo* de la pubertad.

Las diferencias en la edad de inicio puberal entre razas y etnias, al igual que ocurre entre diferentes áreas geográficas, es, probablemente, un reflejo de la combinación de factores genéticos, socioeconómicos y ambientales, cuya influencia individual es difícil de establecer; no obstante, determinadas razas, como la negra, en condiciones de vida similares, parecen mostrar una tendencia a una maduración más temprana.

- **Factores nutricionales y socioeconómicos.** Una adecuada nutrición y un ambiente socioeconómico favorable se asocian a un desarrollo puberal más temprano; por el contrario, condiciones nutricionales o socioeconómicas desfavorables condicionan un desarrollo puberal más tardío. En este sentido, la nutrición parece ser uno de los principales factores determinantes del momento de inicio puberal, una interrelación probablemente mediada por la leptina liberada por los adipocitos; aunque, otras sustancias, como glucosa, insulina o ghrelina podrían también actuar como fuentes de información para el hipotálamo del estado nutricional.

En los países en vías de desarrollo, la malnutrición calórico-proteica (marasmo) temprana, pero no la proteica (*kwashiorkor*) condicionan un retraso puberal. Fuera de estas situaciones extremas, la malnutrición crónica, en general, induce un retraso puberal en ambos sexos y es, probablemente, uno de los factores responsables del retraso puberal asociado a las patologías crónicas o a la amenorrea atléctica. En el otro extremo, el exceso de grasa subcutánea y el aumento del índice de masa corporal (IMC), durante el período prepupal, se asocian con un incremento en el riesgo de presentar una pubertad temprana, especialmente en niñas, y podrían ser uno de los factores implicados en la aceleración puberal observada en algunos países, que como EE. UU., muestran tasas crecientes de obesidad infantil en las últimas décadas.

- **Ciclo luz-oscuridad y condiciones climáticas.** Aunque algunos estudios sugieren un gradiente norte-sur en la edad de la menarquia (más tardía en las latitudes norte) y la posibilidad de un efecto inhibitorio de la luz, mediado por la melatonina, sobre el desarrollo puberal, los efectos de la luz, el clima y la latitud en humanos son inciertos.

- **Estrés crónico.** El estrés crónico parece ser capaz de inhibir el eje HHG y sería uno de los factores implicados en el retraso puberal asociado a : enfermedades crónicas, ejercicio físico intenso-competición o conflictos bélicos, entre otras potenciales situaciones de estrés; no obstante, en muchas de ellas, es difícil separar el componente de estrés de otros componentes, habitualmente presentes en estas situaciones, como sería el caso de la malnutrición.

- **Condiciones de vida intrauterina.** Algunos estudios indican, que los recién nacidos, especialmente las niñas, con bajo peso al nacimiento (PRN < 2500 g) o pequeños para su edad gestacional, muestran una mayor incidencia de pubertad adelantada o precoz, sobre todo, si experimentan un rápido crecimiento de recuperación.

- **Disruptores endocrinos.** En las últimas décadas, la industrialización acelerada a través del mundo ha producido un incremento gradual, pero significativo del número y cantidad de contaminantes

ambientales. Algunos de ellos son sustancias, naturales o de síntesis, que debido a su similitud estructural con determinadas hormonas, pueden tener efectos negativos sobre el sistema endocrino (disruptores endocrinos). En algunos de ellos, como es el caso, entre otros, de: fitoestrógenos, estrógenos naturales (tópicos o sistémicos), pesticidas, fungicidas, sustancias químicas industriales o ftalatos, se ha demostrado que son agentes capaces de producir en humanos pubertad adelantada/precoz, pubertad retrasada o, incluso, trastornos de la diferenciación sexual (7), dependiendo de su mecanismo de acción (estrogénico, androgénico, antiandrogénico y antiestrogénico).

• **Adopción.** En los últimos 30 años, se ha puesto de manifiesto la importancia, como causa de adelanto puberal y pubertad precoz, de la adopción internacional. Entre un 15-30 % de los casos de pubertad precoz central (PPC) idiopática corresponden a niños adoptados de otros países, habitualmente en vías de desarrollo (4). En todo los estudios, existe una clara preponderancia de niñas, lo que podría estar en relación con la clásica e inexplicada preponderancia femenina en lo que a la pubertad precoz central idiopática se refiere. En el año 2010, se han publicado los primeros resultados del Registro Español de Pubertad Precoz (8), donde se ha observado un riesgo 25 veces mayor de desarrollar PPC idiopática entre niñas adoptadas de otros países respecto a la población nacida en España. Las causas que motivan el adelanto puberal en estas niñas adoptadas son desconocidas, aunque se han sugerido distintos factores, entre ellos: traslado a un ambiente socioeconómico más favorable, mejoría nutricional, reducción de la situación de estrés crónico o reducción de la exposición a disruptores endocrinos que pudieran estar inhibiendo y madurando el eje HHG. Los datos del estudio español indican, además, que la adopción nacional también supone un riesgo aumentado de PPC idiopática, pero no la inmigración no asociada a adopción (familias completas que emigran a otro país). En cualquier caso, los datos respecto a estos dos últimos aspectos son menos claros y los resultados entre los diferentes estudios contradictorios.

1.3. DURACIÓN DE LA PUBERTAD

La **duración de la pubertad** o lo que es lo mismo, su rapidez de progresión, al igual que el momento de su inicio, también es muy variable:

En las niñas, suele utilizarse como marcador de la finalización de la pubertad el inicio de la menstruaciones (menarquia), aunque, en la mayoría de los casos, en el momento de producirse, ni se ha completado el desarrollo puberal (suele producirse en el estadio IV de Tanner), ni se ha finalizado el crecimiento (crecimiento postmenarquia medio de 4-6 cm, rango entre 2-12 cm), ni se ha alcanzado plenamente la fertilidad (durante el primer-segundo año tras la menarquia, más de la mitad de los ciclos son anovulatorios). El intervalo desde el inicio de la pubertad a la menarquia es de 2,4 años \pm 1,1 año (media \pm 1 SDS). Se ha observado una correlación negativa entre el inicio de la pubertad y la aparición de la menarquia; de forma que, las niñas que inician la pubertad más temprano tardan algo más en tener al menarquia que las niñas que maduran más tardíamente.

En los varones, la finalización de la pubertad es aún más difusa que en las niñas. Suele considerarse que la pubertad se ha completado cuando se alcanza un volumen testicular de adulto (media de unos 20 mL), lo que se produce habitualmente, unos 3,2 \pm 1,8 años (media \pm 1SDS) después del inicio de la pubertad (2). No obstante, el criterio es poco claro, dada la variabilidad normal del volumen testicular de un adulto; de forma que, algunos varones normales no superan los 12-15 mL, mientras que otros superan los 25-30 mL. Por otro lado, como en el caso de las mujeres, en ese momento, habitualmente, tampoco se ha finalizado el crecimiento ni se han desarrollado completamente los caracteres sexuales secundarios.

2. PUBERTAD PRECOZ (PP)

2.1. CONCEPTO Y MORBILIDAD

El concepto de PP es arbitrario, pero suele definirse como: la aparición de los caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en las niñas y de los 9 años en los niños (\approx 2,5 SDS por debajo de la edad media) o la presentación de la menarquia antes de los 10 años.

En los últimos años, los límites de edad que delimitan el inicio normal de la pubertad y, en consecuencia el concepto de PP han sido objeto de debate, particularmente en niñas y, especialmente, tras la publicación en 1997 del estudio PROS (*Pediatric Research in Office Setting*) sobre la edad de desarrollo puberal en EE.UU (5). Este estudio puso de manifiesto que el 5% de las niñas de raza caucásica y más del 15 % de las afroamericanas parecían iniciar el desarrollo mamario antes de los 8 años; si bien, la edad media de la menarquia no había disminuido y permanecía estable alrededor de los 12,5 años (rango 10-15 años). También, en el caso de los varones, el crecimiento testicular parecía iniciarse más temprano, aunque los datos en este sentido eran menos claros. Las causas de este adelanto son desconocidas (tendencia secular, incremento de la obesidad...), pero estos hallazgos hicieron que la Sociedad Americana de Endocrinología Pediátrica sugiriera cambiar los límites de edad para PP a antes de los 7 años en niñas caucásicas y a antes de los 6 años en afroamericanas (9). No obstante, los potenciales errores de la metodología empleada en el estudio PROS (valoración de la telarquia por inspección y no por palpación, lo que conlleva la posibilidad de confusión entre adipomastia y telarquia, o la no exclusión de pubertades precoces no progresivas, variantes de la normalidad), así como el hecho de que

estudios similares en Europa, no pusieran de manifiesto la misma tendencia, ha hecho que en la mayor parte de la comunidad científica internacional, los límites de edad para considerar una pubertad como precoz no se hayan modificado.

Las consecuencias de una PP dependen fundamentalmente de su etiopatogenia, pero incluso cuando no se encuentra una base orgánica, como ocurre en la mayoría de los casos, el desarrollo precoz de la pubertad conlleva una serie de riesgos potenciales:

• **Riesgo auxológico.**- El desarrollo puberal precoz acelera el ritmo de crecimiento, pero más aún la maduración ósea; de forma que, aunque estos niños puedan parecer inicialmente altos, el cierre de los cartílagos de crecimiento y la finalización del crecimiento a una edad temprana conlleva un riesgo de modificación de las proporciones corporales (acortamiento de extremidades) y, especialmente, de una pérdida en la talla final (**10**). Esta pérdida puede ser muy variable, pero suele ser tanto mayor cuanto: más precoz es el inicio puberal, mayor la aceleración de la edad ósea y el tiempo de evolución en el momento del diagnóstico y mayor rapidez de progresión de la edad ósea y del desarrollo puberal. Además, existirían determinadas poblaciones de riesgo para una mayor afectación de la talla, como serían aquellos pacientes con:

- Talla baja en el momento del diagnóstico
- Cuadro sindrómico asociado a talla baja
- Antecedentes de haber sido pequeños para su edad gestacional
- Deficiencia asociada de hormona de crecimiento (GH)
- Patología oncológica con radioterapia craneal y, especialmente, craneoespinal
- Antecedentes de adopción internacional

En cualquier caso, la repercusión auxológica es muy difícil de predecir en un sujeto concreto; ya que, los métodos de predicción de talla adulta de que disponemos son inadecuados para este tipo de pacientes y existen mecanismos normales de compensación responsables de que no en todas las PP la talla final sea baja.

• **Riesgo psicosocial.**- Las consecuencias psicosociales y conductuales de presentar una PP han sido poco estudiadas y, además, pocas veces son tenidas en consideración a la hora de valorar a estos pacientes. En las niñas, donde mayoritariamente se han llevado a cabo estos estudios, se han descrito situaciones de estrés y de dificultad de adaptación ante los rápidos cambios físicos y psicológicos que se producen, rechazo por parte de sus compañeros y tendencia al aislamiento y a la depresión. Ambos sexos, pero sobre todo los varones, pueden mostrar un aumento de la libido, con desarrollo de conductas masturbatorias o sexuales inadecuadas, especialmente si existe un cierto grado de retraso mental que limite su capacidad de control. En las niñas, se ha descrito también un inicio más precoz de las relaciones sexuales e, incluso, un mayor riesgo de abuso sexual. Las pacientes que han tenido una PP muestran, en la adolescencia, más problemas de conducta, incluso delictiva, menor competencia social y suelen alcanzar niveles educativos más bajos (**11**). Esta desadaptación social parece limitarse a la adolescencia y desaparece en la edad adulta. En cualquier caso, al igual que ocurre con los riesgos auxológicos, los riesgos psicosociales en un paciente concreto son difíciles de predecir.

• **Otros riesgos potenciales.**- Aunque los datos disponibles son todavía insuficientes, las mujeres adultas con antecedentes de menarquia temprana parecen presentar un mayor IMC, con incremento de grasa abdominal, mayores cifras de tensión arterial y de hemoglobina glicada, así como un peor perfil lipídico. Todos estos factores sugieren que estas mujeres tendrían un mayor riesgo cardiovascular y de diabetes y, por tanto, de morbimortalidad (**12**). También, se ha sugerido en los pacientes con PP un posible incremento en el riesgo de cáncer de mama y de testículo (**13**).

Unido al concepto de PP, estaría el de "**pubertad adelantada**" (PA), que sería aquella pubertad que se inicia alrededor de los límites inferiores de la normalidad. En este caso, tampoco existe un consenso internacional que establezca con claridad sus límites, pero, atendiendo a la definición de PP, podríamos situarlos entre los 8-9 años en las niñas y entre los 9-10 años en los niños. Al igual que la PP, la PA es mucho más frecuente en niñas y se considera, habitualmente, la expresión de uno de los extremos del rango normal de desarrollo puberal; es decir, una variante de la normalidad, que puede ser familiar o esporádica, pero que no precisaría tratamiento.

Los niños con variantes normales de PA ("**aceleración constitucional del crecimiento y de la pubertad**") se caracterizan clínicamente por un patrón de crecimiento y desarrollo característico: peso y una longitud al nacimiento normales; antecedentes de PA en familiares próximos en el caso de que se trate de un rasgo familiar (≈50%); aceleración del ritmo de crecimiento entre el año y los 3-4 años, que les lleva a situarse en un carril de crecimiento por encima del que les correspondería para su potencial genético de crecimiento; velocidad de crecimiento prepuberal próxima o por encima del percentil 50 para su edad y sexo; adelanto progresivo de la maduración ósea (1-3 SDS por encima de su edad cronológica); inicio puberal en los límites inferiores del rango normal; y finalización temprana del desarrollo puberal y del crecimiento, alcanzando, habitualmente, una talla acorde con su contexto familiar.

La PA, aunque en principio no se considera patológica, conlleva un riesgo de consecuencias negativas (auxológicas y psicosociales) que es intermedio entre una PP y una pubertad normal. Este riesgo es mayor cuando la pubertad es rápidamente progresiva o afecta a aquellas poblaciones, ya comentadas, con mayor

riesgo de afectación de la talla adulta o a pacientes con alteraciones cognitivas. Por ello, aunque no existen criterios que permitan establecer que pacientes podrían beneficiarse, en algunos casos muy individualizados, la PA podría ser susceptible de tratamiento.

2.2. CLASIFICACIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El incremento de ES, que es lo que determina la aparición y desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, puede tener distinto origen (**tabla I**), lo que permite clasificar la PP en:

- **PP central (PPC).**- Conocida, también, como PP verdadera, PP dependiente de gonadotropinas o PP dependiente de GnRH; ya que, el incremento de ES es el resultado de una reactivación secuencial normal, pero precoz, del eje HHG y, por ello, siempre es isosexual.
- **PP periférica (PPP).**- Conocida, también, como pseudopubertad precoz o PP independiente de gonadotropinas o PP independiente de GnRH. La fuente de ES puede ser exógena o endógena, gonadal o extragonadal, pero, en cualquier caso, no es consecuencia de la activación del eje HHG. Dependiendo del ES aumentado, las manifestaciones clínicas puede ser isosexuales (apropiadas al sexo del niño) o contrasexuales (contrarias al sexo del niño).
- **PP mixta (PPM).**- Se la conoce, también, como PP combinada o PPC secundaria; ya que, resulta de una mezcla o combinación de una PP periférica y central. La exposición prolongada a ES, provocada por una PPP, aceleraría el crecimiento, la edad ósea y la maduración de los centros hipotalámicos implicados en el inicio del desarrollo puberal, causando la reactivación precoz del eje HHG y el desarrollo secundario de una PPC.

La PP es una patología infrecuente, con una incidencia difícil de establecer; no obstante, la mayoría de los estudios sugieren una incidencia de 1:5.000-10.000 niños (**2**) y, al contrario de lo que ocurre con la pubertad retrasada, con un claro predominio en niñas (relación que oscila entre 3:1 y 23:1 según las series; 10:1 en el estudio español de 2008). Más del 90 % de los casos corresponden a formas de PPC y la gran mayoría son de etiología idiopática. En el caso de pacientes con trastornos o lesiones del SNC (neurofibromatosis, hidrocefalia, mielomeningocele...), determinados síndromes (Beuren-Williams...) o, como ya ha sido comentado, procedentes de adopción internacional, la frecuencia de PPC es claramente superior a la del resto de la población.

2.3. ETIOPATOGENIA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

2.3.1. Pubertad precoz central

La PPC se debe a una reactivación precoz del eje HHG y se caracteriza clínicamente por el desarrollo precoz, de los caracteres sexuales secundarios, que siempre es isosexual y sigue la secuencia normal de aparición, así como por el aumento del tamaño y de la actividad de las gónadas.

La PPC se caracteriza clínicamente, en las niñas, por la aparición y desarrollo progresivo de la mama antes de los 8 años, que puede ser inicialmente unilateral, y por el incremento del volumen testicular por encima de los 4 mL en los varones antes de los 9 años, que es seguido, habitualmente y en ambos casos, por el desarrollo de la pubarquia y axilarquia. La edad ósea se adelanta, habitualmente más de 2 SDS por encima de la edad cronológica y, en las niñas, la velocidad de crecimiento experimenta una rápida aceleración (estirón puberal) que coincide o incluso puede preceder a la aparición del botón mamario. En los varones, el estirón puberal es un fenómeno más tardío en el desarrollo puberal (estadio III-IV de Tanner) y no suele coincidir con el incremento inicial del volumen testicular; no obstante, en los casos de PPC, también tiende a adelantarse (finales del estadio II o principio del III) (**14**).

Es una patología con un claro predominio en niñas, en las que la etiología es habitualmente idiopática (**figura 1**); mientras que, en los niños son más frecuentes las causas orgánicas. El motivo de estas diferencias entre ambos sexos es desconocida. Otro factor relacionado con la organicidad, es la edad; de forma que, a menor edad de inicio puberal, mayor riesgo de organicidad.

Dentro de las formas idiopáticas de PPC, alrededor de un 30 % son familiares (**2**). Es probable que la mayoría correspondan a formas más o menos extremas de "aceleración constitucional del crecimiento y de la pubertad"; no obstante, recientemente, se han descrito situaciones de PPC asociadas a determinadas mutaciones hereditarias en el sistema de las kisspeptinas (**15**). Las kisspeptinas son un grupo de péptidos que resultan del proceso proteolítico del producto del gen *KISS1* (1q32), secretados por neuronas hipotalámicas, en los núcleos arcuato y anteroventral, y que se consideran como unos de los principales mediadores potenciales del inicio de la pubertad. Estos péptidos incrementan su secreción antes del inicio de la pubertad y se unen a un receptor ligado a las proteínas G de la membrana de las neuronas hipotalámicas productoras de GnRH, denominado GPR54 (*GPR54* o *KISS1R* en 19p13.3), e incrementan considerablemente la amplitud de los picos secretorios de GnRH. Hasta la actualidad, se han descrito dos mutaciones activadoras en *KISS1*, una en homocigosis y otra en heterocigosis, y una mutación activadora en *KISS1R*, todas ellas asociadas a una PPC, aunque, con expresividad familiar variable (**16**).

Dentro de las causas orgánicas de PPC (**17**), la más frecuente es el hamartoma hipotalámico, que puede encontrarse en un 2-28 % de los casos de PPC. Estos tumores son malformaciones congénitas benignas formadas por tejido nervioso desorganizado en el que se incluyen neuronas productoras de GnRH; si bien, el

mecanismo responsable de la PPC no está plenamente aclarado. Típicamente, en la RM craneal, los hamartomas aparecen como una masa pedunculada que cuelga del hipotálamo, entre el *tuber cinereum* y los cuerpos mamilares, justo detrás del quiasma óptico. Pueden ser asintomáticos o asociarse a: PPC, crisis gelásticas (crisis comiciales de risa inmotivada), epilepsia secundariamente generalizada y alteraciones cognitivas y conductuales. La mayoría de estos tumores no crecen o lo hacen muy lentamente y responden al tratamiento habitual con análogos de GnRH; por lo que, la cirugía no suele estar indicada, salvo que condicionen una epilepsia intratable.

Otras múltiples alteraciones del sistema nervioso central (SNC) como: malformaciones, tumores, gliomas hipotalámicos o del quiasma en la neurofibromatosis tipo I, displasia septo-óptica, mielomeningocele e hidrocefalia, entre otras, pueden provocar una pubertad precoz (**tabla I**). Se cree que estas lesiones alterarían las señales de inhibición tónica que recibe el hipotálamo, favoreciendo la reactivación del eje HHG.

La irradiación craneal, utilizada en el tratamiento de tumores del SNC o como tratamiento coadyuvante en otras patologías oncológicas, como la leucemia linfoblástica aguda, sobre todo cuando se administra a edades muy precoces, puede predisponer al desarrollo de una PA o PPC. Dosis bajas de radioterapia (18-24 Gy) a menudo se asocian a PPC en niñas; mientras que, dosis por encima de 25 Gy incrementan el riesgo de PPC en ambos sexos. Por encima de los 30 Gy, es frecuente que tras una pubertad temprana/precoz desarrollen una deficiencia de gonadotropinas (hipogonadismo hipogonadotropo). Cuando se administran 50 o más Gy, no suele haber PP, sino una falta de desarrollo puberal secundaria a hipogonadismo hipogonadotropo (**17**). El diagnóstico de la PPC secundaria a irradiación craneal puede retrasarse o dificultarse debido a sus peculiaridades clínicas: la ausencia/disminución del estirón puberal, por la frecuente deficiencia asociada de GH, y, en el caso de los varones, el escaso o nulo incremento del volumen testicular por efecto de la quimioterapia recibida.

La neurofibromatosis, al igual que otros síndromes (**tabla I**), en ausencia de gliomas del quiasma o hipotalámicos, presenta, también, con mayor frecuencia que la población normal PPC o PA.

2.3.2. Pubertad precoz periférica

Es aquella PP en la que el incremento de ES responsable del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios no es debido a una activación prematura del eje HHG. Por tanto, no es una verdadera pubertad, sino una pseudopubertad precoz, y los caracteres sexuales secundarios pueden, no sólo perder su secuencia de aparición habitual, sino, en algunos casos, ser contrarios al sexo del paciente (contrasexuales).

Los ES implicados en el desarrollo de una PPP pueden ser andrógenos, estrógenos o una mezcla de ambos (**2, 14**), y su origen exógeno (fuentes externas alimenticias, tóxicas, orales o parenterales) o endógeno (suprarrenal o gonadal). El eje HHG no sólo no está activado, sino que suele estar completamente frenado por los ES circulantes, a través de los mecanismos normales de retrocontrol negativo. Las manifestaciones clínicas de la PPP dependen, fundamentalmente, del tipo de ES responsable:

- En las niñas, la pérdida de la secuencia normal en la aparición de los caracteres sexuales secundarios supone que, por ejemplo, el primer signo de desarrollo puberal pueda ser una menstruación, sin un claro desarrollo mamario previo ni aceleración del crecimiento. La presencia de una sangrado vaginal en ausencia completa de telarquia es más sugerente de una causa local (agresión sexual, cuerpo extraño o tumor) que de una verdadera PP. Un acné severo, de rápida progresión y, especialmente, el agrandamiento del clítoris (virilización) debe hacernos sospechar la presencia de un tumor productor de andrógenos. El vello pubiano que aparece precozmente y progresa lentamente, en ausencia de otros signos de virilización, no sugiere PPP, sino un incremento leve de la producción suprarrenal de andrógenos, habitualmente una adrenarquia prematura aislada.
- En el caso de los varones, es muy característico de la PPP, el desarrollo progresivo de signos de virilización, como sería el incremento del tamaño del pene, sin aumento significativo del tamaño testicular. En algunos casos (testotoxicosis, restos adrenales testiculares, tumores productores de gonadotropina coriónica - HCG -...) el volumen testicular puede incrementarse ligeramente (4-8 mL), pero, en cualquier caso, es un volumen inadecuado para el grado de desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. Al igual que en las niñas, el vello pubiano moderado que aparece precozmente y progresa lentamente, en ausencia de agrandamiento testicular o del pene, no sugiere PPP, sino adrenarquia prematura aislada. El desarrollo de signos feminizantes (ginecomastia) es excepcional, pero puede producirse en el contexto de exposición a una fuente externa de estrógenos o en raros casos de tumores testiculares (tumor de células de Sertoli asociado al síndrome de Peutz-Jegher) o adrenales productores de estrógenos.

Las causas que pueden determinar una PPP quedan reflejadas en la **tabla I**. Los dos cuadros clínicos de PPP más característicos, aunque excepcionales, son: el síndrome de McCune-Albright y la testotoxicosis.

El síndrome de McCune-Albright (SMA) es una enfermedad rara, con una prevalencia estimada de 1:100.000-1.000.000, más frecuente en niñas, aunque puede darse en ambos sexos (**18**). Originalmente, fue definido clínicamente por la tríada de: displasia fibrosa poliostótica, manchas de color "café con leche" de bordes irregulares ("en costa de Maine") y PPP, debida al desarrollo de quistes ováricos autónomos secretores de estrógenos. Posteriormente, se ha visto que otras endocrinopatías hiperfuncionantes pueden estar presentes, como: hipertiroidismo, gigantismo hipofisario, hipercortisolismo o raquitismo hipofosfatémico, entre otras. Se

debe a una mutación activadora postcigótica en la subunidad alfa de la proteínas G de la membrana (G_s), que se produce temprano en la embriogénesis y determina un mosaicismo variable, que puede afectar a tejidos endocrinos (gónadas, tiroides, adrenales, hipófisis y paratiroides) y no endocrinos (timo, bazo, páncreas, corazón, etc.). Debido a ello, la expresividad clínica puede ser muy variable y el diagnóstico, en algunos casos, difícil.

La testotoxicosis o PP familiar del varón es una forma de PPP limitada a los varones, debida a una mutación activadora, de herencia autosómica dominante (esporádica o familiar) en el receptor de LH, que ocasiona una activación autónoma de las células de Leydig. Suele ponerse de manifiesto a los 2-4 años con la aparición de: signos puberales, virilización y aceleración del crecimiento que conduce a una talla final baja por cierre precoz de los cartílagos de crecimiento. En niñas, estas mutaciones no producen PP periférica; ya que, es necesaria la presencia de LH y FSH para la producción de estrógenos.

Los quistes foliculares ováricos secretan estrógenos de forma transitoria, lo que puede ocasionar desarrollo mamario y, en ocasiones, cuando la producción estrogénica cae, sangrado vaginal esporádico. Pueden ser recurrentes, lo que puede acelerar la maduración ósea y favorecer el desarrollo de una pubertad adelantada o una PPC secundaria. En ocasiones, los quistes foliculares pueden alcanzar un tamaño relativamente grande, favoreciendo la torsión ovárica y la necesidad de tratamiento quirúrgico.

La exposición a ES exógenos (disruptores endocrinos) puede determinar una PPP iso o contrasexual, dependiendo de su acción hormonal. En niñas adoptadas de países en vías de desarrollo, se han encontrado, frecuentemente, niveles elevados de pesticidas derivados del DDT (diclorodifenildicloroetano). Se ha propuesto que la exposición crónica a la actividad estrogénica de estos derivados del DDT podría madurar el hipotálamo al tiempo que suprimiría su actividad. La eliminación de esta exposición al migrar a países desarrollados, donde estos pesticidas están prohibidos, supondría el incremento de la liberación de GnRH y el inicio de la pubertad.

El hipotiroidismo primario severo y de larga duración puede, aunque raramente, presentarse como una PP (síndrome de Van Wyk-Grumbach) a través de mecanismos no completamente aclarados, pero que podrían afectar tanto a la hipófisis como a la gónada. Desde el punto de vista clínico, su peculiaridad es que, a diferencia de otras formas de PP, cursa con enlentecimiento del crecimiento y retraso de la edad ósea.

La hiperplasia suprarrenal congénita, en su forma clásica o no clásica, si está insuficientemente tratada, puede producir un PPP isosexual en el varón y contrasexual en la niña. De forma característica, en el varón, el tamaño testicular permanece prepuberal; no obstante, en algunos casos, pueden existir restos (habitualmente bilaterales) de tejido adrenal en los testículos y crecer por el efecto de la ACTH aumentada, requiriendo diagnóstico diferencial con una PPC (test de LHRH) o con tumores testiculares de otra extirpe anatomopatológica.

Tumores ováricos, testiculares o adrenales productores de ES, son causas raras de PPP iso o contrasexual. Los tumores ováricos (sobre todo los de células de la granulosa/teca) frecuentemente causan síntomas locales (dolor, distensión, ascitis, efecto masa, etc.) y suelen secretar estrógenos, aunque en ocasiones producen andrógenos y virilización. El diagnóstico en las formas típicas se basa en el hallazgo ecográfico de una masa sólida o sólido-quística en el ovario, con niveles séricos elevados de estradiol y suprimidos de LH/FSH. Los tumores testiculares más frecuentemente asociados a PPP son los derivados de las células de Leydig, que suelen ser benignos en la infancia y presentarse con signos de virilización, incremento del tamaño de uno de los testículos (nódulo, frecuentemente palpable) y niveles séricos elevados de testosterona. Los tumores adrenales (adenomas y adenocarcinomas) suelen producir andrógenos (virilización) y cortisol (síndrome de Cushing); si bien, excepcionalmente pueden producir también estrógenos y feminización.

La resistencia congénita a glucocorticoides, una rara enfermedad autosómica dominante, conlleva el aumento compensador de las concentraciones de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) en circulación, que incrementa la producción de esteroides adrenales con actividad mineralocorticoide y/o androgénica, e incrementa la excreción urinaria de cortisol libre sin ninguna evidencia clínica de hipercortisolismo.

Tumores productores de HCG, de efecto biológico similar a la LH, inducen en los niños la producción por las células de Leydig de testosterona y un incremento moderado del volumen testicular (17). En las niñas estos tumores no producen PP; ya que, es necesaria la presencia de ambas gonadotropinas, LH y FSH, para el desarrollo de los folículos ováricos. Los hepatoblastomas son los tumores más frecuentes productores de HCG, pero ésta puede también ser producida por: pinealomas, germinomas intracraneales, coriocarcinomas o tumores de células germinales (testiculares o extratesticulares). El hallazgo de un tumor extratesticular de células germinales, especialmente mediastínico, obliga a descartar un síndrome de Klinefelter, donde la frecuencia de este tipo de tumores es 50 veces mayor que en el resto de la población. La presencia de marcadores tumorales α -fetoproteína y β -HCG puede ser útil en el diagnóstico de este tipo de tumores.

2.3.3. Pubertad precoz mixta o combinada

Se habla de PP mixta o combinada, cuando una PPP desencadena secundariamente una PP central.

La PP central se produce, habitualmente, después de que el tratamiento de la PP periférica haya disminuido o hecho desaparecer los niveles séricos elevados de ES. El mecanismo responsable en estos casos de la activación del eje HHG es desconocida; si bien, se ha hipotetizado que los ES impregnarían el hipotálamo,

causando la maduración del eje HHG. En la mayoría de los casos, la PP central sólo se inicia si la edad ósea es superior a 10 años.

2.4. EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

La aparición antes de los 8 años en las niñas y de los 9 años en los niños de los caracteres sexuales secundarios puede ser la manifestación de una variante normal, benigna, no progresiva, de pubertad (telarquia prematura, adrenarquia prematura...) o, por el contrario, de una verdadera PP, que, a su vez, puede ser de origen central o periférico y de causa orgánica o idiopática. La evaluación de estos pacientes incluiría:

- **Anamnesis detallada.**- Debe interrogarse sobre la edad y orden de aparición de los caracteres sexuales secundarios, así como sobre las características de su progresión (rápida, lenta, cíclica). En las niñas, el desarrollo cíclico de la telarquia es muy sugerente de quistes foliculares recurrentes. La aparición precoz de vello pubiano y/o axilar sin otros signos de virilización (clitoromegalia o aumento del tamaño del pene, hirsutismo, marcada aceleración de la maduración ósea, aumento de la masa muscular...) sugiere adrenarquia prematura (variante de la normalidad) y no PP, y puede acompañarse de otros signos de androgenización leve-moderada, como: aceleración de la edad ósea de 1-2 años, olor corporal de características puberales, presencia de comedones o acné leve y aumento de grasa en el pelo). Deben recogerse y llevarse a la gráfica de crecimiento los datos de evolución de la talla, el peso y, sobre todo, de la velocidad de crecimiento. Debe interrogarse, también, sobre posibles signos de hipertensión intracraneal (cefalea, vómitos o trastornos visuales) sugerentes de patología orgánica endocraneal. Los antecedentes familiares (padres, hermanos y familiares próximos) de pubertad adelantada o precoz, así como de patologías hereditarias que puedan modificar el *tempo* normal de la pubertad deben ser recogidas (hiperplasia suprarrenal congénita, testotoxicosis, resistencia a glucocorticoides...)

- **Exploración física.**- Se deben recoger cuidadosamente los parámetros antropométricos (talla, peso y proporciones corporales), el estadio puberal de Tanner, así como otros datos sugerentes de desarrollo puberal, virilización o feminización: olor corporal, acné, ginecomastia, galactorrea, pigmentación areolar, estrogenización de la mucosa vaginal, leucorrea, volumen y simetría testicular, tamaño del clítoris, etc. Debe recogerse, también, la presencia, localización y características de manchas cutáneas sugerentes de neurofibromatosis o síndrome de McCune-Albright.

- **Edad ósea (EO).**- Suele ser la primera prueba a realizar ante la sospecha de una PP; ya que, en condiciones normales, el grado de desarrollo puberal se correlaciona mejor con la edad ósea ($r = 0,82$) que con la edad cronológica ($r = 0,72$). Así, por ejemplo, en las niñas, el desarrollo mamario se inicia a una EO media de 10,75 años y la menarquia se produce a una EO media de 13 años, con una varianza para la EO que es la mitad de la correspondiente a la EC. Además, trastornos que aceleran la EO (hiperplasia suprarrenal congénita...) se asocian a pubertad adelantada y los que la retrasan (deficiencia de GH, hipotiroidismo, patología crónica...) a pubertad retrasada. En las PP centrales idiopáticas, la EO es, típicamente, dos o más años superior a la cronológica y, en el caso de las niñas, próxima a los 10-11 años. Por el contrario, en las PP de causa orgánica, la aceleración de la maduración ósea es más variable y depende de la duración y grado de exposición previa a los ES. También la EO es útil para realizar predicciones de talla adulta, tanto en el momento del diagnóstico como a lo largo del seguimiento del paciente, con o sin tratamiento; no obstante, cuando la maduración ósea está muy acelerada, la fiabilidad de las predicciones es menor y tienden a sobrevalorar las expectativas de talla adulta.

- **Determinaciones hormonales.**- La presencia de niveles séricos elevados de estradiol o testosterona sería, lógicamente, lo primero a demostrar ante una sospecha de PP; sin embargo, su determinación puede no ser de mucha utilidad en las fases iniciales de la pubertad, ya que, se sitúan con frecuencia por debajo del límite de detección de los inmunoanálisis convencionales, especialmente en el caso del estradiol.

La determinación en suero de andrógenos suprarrenales o de sus precursores, especialmente: sulfato de dehidroepiandrosterona (SDHEA), $\Delta 4$ -androstendiona y 17-OH-progesterona, puede ser de utilidad en aquellas situaciones clínicas sugerentes de incremento de andrógenos de posible origen adrenal, como sería el caso de tumores suprarrenales o de la hiperplasia suprarrenal congénita; en este último caso, puede ser necesaria la estimulación previa con ACTH (test de ACTH) para descartar formas de presentación tardía.

La prueba hormonal más importante en el diagnóstico de PP es la determinación de los niveles séricos de gonadotropinas (LH y FSH) tras estímulo con $100 \mu\text{g}/\text{m}^2$ de LHRH (test de LHRH) o con un análogo de GnRH (GnRH_a) (16). Esta prueba nos permitiría distinguir, al menos teóricamente, una PPC (patrón de respuesta puberal: claro incremento de LH y FSH, con predominio de LH) de una variante de la pubertad no progresiva (patrón de respuesta prepuberal: escaso o nulo incremento de LH y FSH con predominio de FSH) de una PPP (secreción de LH/FSH inhibida). No obstante, su interpretación no siempre es sencilla; ya que, los puntos de corte diagnósticos (pico de LH o cociente LH/FSH) no son claros y dependen en gran medida de la sensibilidad y fiabilidad del inmunoanálisis empleado. Por otra parte, en la situación más frecuente en la práctica clínica, como es el caso de las niñas con inicio de desarrollo mamario entre los 7 y 8 años (70 % de las telarquias prematuras), la diferenciación entre una PPC idiopática (susceptible de tratamiento) y una telarquia prematura aislada (variante de la normalidad que no precisa tratamiento) puede ser muy difícil y, a veces, sólo un seguimiento estrecho puede diferenciarlas. En estos casos, es frecuente el hallazgo de un patrón de respuesta de gonadotropinas a LHRH intermedio entre lo que hemos denominado puberal y prepuberal (incremento moderado en los picos de secreción de LH y FSH con predominio de FSH o sólo un claro incremento de FSH); de hecho, algunos autores consideran que estas formas de telarquia prematura (regresan, se mantiene sin progresar o

progresan lentamente), serían parte de un *continuum* en la activación del eje HHG y que entre un 15-20 % de las telarquias prematuras terminan evolucionando hacia una pubertad precoz.

En los últimos años, la disponibilidad de inmunoensayos más sensibles y fiables para la determinación de gonadotropinas ha hecho que se plantee la posibilidad de determinar sólo los niveles basales de gonadotropinas, en concreto de LH, para el diagnóstico o, al menos, el cribado de una PPC. No obstante, el solapamiento en los resultados entre los pacientes prepuberales y aquellos que se sitúan en fases iniciales de la pubertad, la escasez de datos disponibles y la multiplicidad de inmunoanálisis utilizados, desaconsejan, al menos de momento, semejante práctica (19-21).

• **Pruebas de imagen.-** Si se demuestra una activación del eje HHG, debe realizarse una RM craneal para evaluar la anatomía de la región hipotálamo-hipofisaria y descartar patología orgánica, especialmente en varones, donde el riesgo es mayor. En las niñas, cuando la pubertad se inicia entre los 6 y 8 años, sin sintomatología neurológica, el riesgo de patología orgánica es muy escaso (2-7 %), aunque la mayoría de los centros continua realizando la RM craneal.

La ecografía abdomino-pélvica puede, además de descartar la presencia de tumoraciones (suprarrenales, ovario, hígado, etc.), permitirnos, en el caso de las niñas, valorar el tamaño ovárico y uterino. Un volumen ovárico (longitud x anchura x altura x 0,5233) de < 1 mL es prepuberal, pero los límites para considerarlo puberal, varían entre 1 y 3 mL, según los autores. La presencia de pequeños quistes (< 9 mm), en ocasiones múltiples (2 a 4), es un hallazgo frecuente y normal en niñas prepuberales (50-80 %). Típicamente, no suelen producir cantidades significativas de estrógenos, aunque en ocasiones pueden elevar transitoriamente sus niveles séricos, determinando desarrollo mamario transitorio. Un incremento del volumen o de la longitud uterina, una relación cuerpo/cuello mayor de 1 o la presencia de línea endometrial, son signos sugerentes de niveles elevados de estrógenos circulantes y, por tanto, de inicio puberal.

Una ecografía testicular puede ser de utilidad en varones con pubertad precoz periférica, especialmente si existe asimetría testicular, para detectar tumores, en ocasiones no palpables.

• **Otros estudios.-** Dependiendo del caso y de los resultados previos, otros estudios pueden estar indicados: función tiroidea (hipotiroidismo en el síndrome de Van-Wyk-Grumbach o posible hipertiroidismo en el síndrome de McCune-Albright), mapa óseo (lesiones de displasia fibrosa), marcadores tumorales (β -HCG, α -fetoproteína), estudios moleculares (detección de mutaciones conocidas), etc.

2.5. TRATAMIENTO

El tratamiento de la PP central lo que pretende es, según los casos, revertir, detener o, al menos, enlentecer el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, conservar el potencial de crecimiento y evitar las consecuencias psicosociales y conductuales de una pubertad temprana.

2.5.1. Pubertad precoz central

En este caso, el tratamiento busca frenar o suprimir la activación del eje HHG. El tratamiento de elección son los análogos de GnRH (GnRHa) de liberación sostenida (depot). En los casos en los que exista una causa orgánica, deberá hacerse tratamiento etiológico si es posible, aunque éste rara vez tiene efecto sobre la evolución de la pubertad.

La administración de GnRHa de larga duración produce una breve estimulación de la liberación de gonadotropinas, seguida de una prolongada desensibilización de los receptores hipofisarios de GnRH, con inhibición de la secreción de LH/FSH y, como consecuencia, de la producción y liberación de ES. Los más utilizados en el momento actual son la triptorelina depot, a la dosis de 80-100 μ g/kg, y el acetato de leuproterina, a la dosis de 150-200 μ g/kg, que se administran, ambos, por vía intramuscular cada 25-28 días. Más recientemente, se han introducido preparados depot de una duración de 3 meses, pero la experiencia en su utilización en la PPC es todavía escasa y no se han aprobado en nuestro país para esa indicación.

El principal problema que plantea el tratamiento con GnRHa es su propia indicación en los casos de PPC idiopática con inicio a una edad próxima a los límites considerados normales. En estos casos los efectos beneficiosos del tratamiento sobre la talla final son, en la mayoría de los pacientes, escasos o nulos. Por ello, no existe un consenso internacional (20) y la indicación de tratamiento se establece de forma individualizada, teniendo en consideración factores psicosociales (repercusión psicológica, familiar, social y conductual) y auxológicos (expectativas de crecimiento, edad ósea, rapidez de progresión de la edad ósea y de los caracteres sexuales secundarios). Si se decide iniciar el tratamiento, debe hacerse cuanto antes; ya que, la mayoría de los estudios indican que, cuando se alcanza una edad ósea de 12-13 años en las niñas y de 14 años en los varones, el tratamiento con GnRHa no mejora las expectativas de crecimiento. Antes de iniciar el tratamiento y, habida cuenta de la existencia de variantes normales de pubertad no progresivas (**tabla II**), debe comprobarse durante, al menos 3-6 meses, la progresión de los caracteres sexuales secundarios y la activación del eje HHG.

La monitorización de la respuesta al tratamiento se lleva a cabo mediante la valoración clínica y auxológica cada 3-6 meses (detención o regresión de los caracteres sexuales secundarios, disminución de la VC y enlentecimiento del ritmo de progresión de la EO). La supresión de la actividad del eje HHG debe ser también comprobada mediante la realización de un test de GnRH justo antes de la 3 dosis del GnRHa y, posteriormente

si se observan signos sugerentes de reactivación puberal. Si la supresión del eje no es completa, ésta suele lograrse incrementando la dosis del GnRHa o reduciendo su intervalo de administración.

Tras el inicio de la terapia, la VC puede disminuir considerablemente. En estos casos, algunos estudios han sugerido que la adición de GH al tratamiento con GnRHa podría mejorar la VC y las expectativas de talla final; no obstante, no existen suficientes estudios controlados que demuestren la seguridad y eficacia de esta asociación, para poder establecer una clara indicación.

Otro aspecto controvertido sería el momento más adecuado para suspender el tratamiento con GnRHa. Aunque no existe consenso, en el caso de las niñas, se recomienda que se haga a una edad cronológica de \approx 11 años y ósea de \approx 12-12,5 años; ya que, por encima de estas edades podría no sólo no mejorar, sino incluso empeorar las expectativas de talla adulta. En los varones, la experiencia es muy escasa, aunque suele recomendarse, sin mucha base científica, la suspensión del tratamiento alrededor de los 12 años de edad cronológica y los 13-13,5 años de edad ósea (16). Pocas semanas o meses después de la suspensión, la pubertad progresa y se recupera la respuesta puberal al estímulo con GnRH. En las niñas, la menarquia se produce, habitualmente, entre 6 y 18 meses después.

Los resultados del tratamiento con GnRHa sobre la talla final varían de unos pacientes a otros; aunque, en general, la mayoría de ellos alcanzan una talla final en el rango bajo de su talla diana y con escasos efectos secundarios locales (abscesos estériles, infecciones...) y generales (cefalea, sofocos...).

2.5.2. Pubertad precoz periférica

Los objetivos del tratamiento de la PPP son similares a los de la PPC; si bien, en este caso, los GnRHa son ineficaces y lo que se utilizan son fármacos que inhiben directamente la producción de ES o su acción sobre los órganos diana.

El tratamiento de la PPP será etiológico en aquellos casos en los que sea posible: quirúrgico (extirpación del tumor ovárico, testicular, suprarrenal o productor de HCG) o médico (tratamiento con hidrocortisona en la hiperplasia suprarrenal congénita, quimioterapia en los suprarrenomas malignos metastásicos, etc.). En el resto de los casos, el tratamiento será sintomático, con fármacos que, como: ketoconazol, acetato de ciproterona, espironolactona, flutamida, testolactona, letrozole y anastrozole, entre otros, son capaces, por diferentes mecanismos, de reducir o inhibir la producción de ES o de bloquear su acción en los órganos diana. En general, estos tratamientos no son demasiado eficaces, rara vez se alcanza con ellos una detención completa en el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y una adecuada talla final y, en algunos casos, sus efectos secundarios son importantes.

3. PUBERTAD RETRASADA (PR)

3.1. CONCEPTO Y MORBILIDAD

No existe un consenso internacional que establezca con claridad el concepto de PR; de hecho, el término engloba varios conceptos: PR propiamente dicha, pubertad detenida y ausencia de pubertad o infantilismo sexual (22).

Se considera la “**pubertad retrasada**” cuando no se ha iniciado el desarrollo puberal a una edad 2 SDS por encima de la edad media de su aparición en la población de referencia. A efectos prácticos, la ausencia de telarquia en las niñas a una edad de 13 años y la ausencia de incremento del volumen testicular (≥ 4 mL) a los 14 años. Se habla de “**pubertad detenida**” cuando la pubertad, iniciada tardíamente o no, no llega a completarse y transcurren más de 4-5 años entre su inicio y el desarrollo gonadal completo en los varones o la menarquia en las mujeres. Por último, se habla de “**ausencia de pubertad**” o “**infantilismo sexual**”, cuando la pubertad no llega a iniciarse.

La PR, especialmente en los varones, aunque sea únicamente un retraso puberal simple, puede conllevar importantes repercusiones psicosociales que son, con frecuencia, el motivo por el que el paciente acude a la consulta. En una época de extremada sensibilidad y labilidad psicológica, donde la imagen corporal es muy importante para la autoestima del sujeto, la falta de desarrollo puberal y la talla baja, que frecuentemente acompaña al retraso puberal, les hace con frecuencia objeto de burlas y vejaciones por parte de sus compañeros de edad, al tiempo que son relegados de las actividades deportivas y sociales, especialmente de aquellas que conllevan una interrelación con el otro sexo. Como consecuencia, es frecuente que los pacientes desarrollen una mala imagen de sí mismos, baja autoestima, conductas depresivas y tendencia al aislamiento y a una cierta agresividad, alteraciones que, en ocasiones, pueden desembocar en fracaso escolar y en problemas familiares y sociales graves. Por otra parte, las proporciones corporales pueden modificarse (extremidades más largas con relativo acortamiento del segmento superior) y la masa ósea reducirse como resultado del retraso en la aparición de los ES. Por último, por motivos desconocidos, un pequeño porcentaje de estos pacientes con PR y talla baja pueden no alcanzar una talla adulta adecuada a su contexto familiar (23).

3.2. ETIOPATOGENIA Y CLÍNICA

Las causas que pueden provocar una PR son múltiples; no obstante, pueden ser fácilmente divididas en cuatro categorías (**tabla III**):

- **Retraso puberal simple.-** Englobaría aquellos retrasos temporales en el inicio puberal debidos a factores constitucionales o genéticos, lo que se conoce como “retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad” (RCCP).
- **Retraso puberal secundario a enfermedades crónicas.-** Serían el resultado de trastornos funcionales en el eje HHG secundarios a múltiples patologías crónicas o endocrinopatías (hipogonadismo hipogonadotropo funcional o transitorio).
- **Hipogonadismos hipogonadotropos (HHipo).-** Serían aquellos pacientes que fracasan en su desarrollo puberal por anomalías en los mecanismos de control hipotálamo-hipofisario de la pubertad.
- **Hipogonadismos hipergonadotropos (HHiper).-** Serían aquellos pacientes que fracasan en su desarrollo puberal por fallo gonadal primario.

La PR es una situación frecuente, aunque su incidencia real es difícil de establecer. Estadísticamente, debería afectar, al menos, a un 2-3 % de la población. También, debería tener una incidencia similar en ambos sexos, pero, y al contrario de lo que ocurre con la PP, se presenta especialmente en varones (≈ 70 %). En ambos sexos, la causa más frecuente es el simple retraso en su inicio, de etiología familiar o idiopática (RCCP), que representaría alrededor del 60 % de los casos de PR en varones y del 30 % en mujeres (**figura 2**). Es importante destacar, en las niñas, la gran importancia porcentual de los HHipo, ligada a la elevada incidencia del síndrome de Turner (45, X0 y sus variantes) y, en ambos sexos, el incremento, en las últimas décadas, de los retrasos puberales secundarios a patología crónica, resultado de que los avances diagnóstico-terapéuticos han permitido que un mayor número de pacientes con múltiples patologías alcancen la edad puberal. Los hipogonadismos, dependiendo de la causa, de que sean parciales o totales y del momento de su aparición, pueden determinar manifestaciones clínicas variables: retraso puberal, detención del desarrollo puberal, infantilismo sexual, ambigüedad genital, infertilidad, amenorrea secundaria, etc.

3.2.1. Retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad

El retraso puberal simple de etiología idiopática o familiar (RCCP) es la causa más frecuente de PR y asociado o no a un componente de talla baja familiar, la causa más frecuente de talla baja en la infancia.

El RCCP es más frecuente en varones (**figura 2**), que llegan a consultar por este problema en proporciones de 9:1. Se considera una variante cronológica de la normalidad y, aunque puede presentarse de forma esporádica o idiopática, lo hace habitualmente (60-90 % de los casos) en un contexto familiar de

maduración tardía. Serían niños normales con un patrón madurativo familiar más lento que la media de la población.

El cuadro clínico se caracteriza por un hipocrecimiento de inicio postnatal, con un patrón de crecimiento característico, que se acompaña de un retraso en la maduración ósea y en el inicio de la pubertad de 2 a 4 años. Son niños que hasta los 12-18 meses de edad crecen normalmente. A partir de ese momento y hasta los 3-4 años, se produce una caída en el ritmo de crecimiento que hace que el niño cruce las líneas de percentiles de talla hacia abajo hasta situarse en un carril de crecimiento próximo o por debajo del percentil 3, dependiendo de su componente familiar de talla. La talla durante la infancia puede ser normal, pero siempre es inferior a la que le correspondería para su contexto familiar y, cuando existe un componente familiar importante de talla baja, el hipocrecimiento puede ser muy severo, con tallas por debajo de -3 SDS. A partir de los 3-4 años, los niños crecen a un ritmo normal, aunque habitualmente por debajo del percentil 50 de VC, y tienden a mantener el percentil de talla. Cuando alcanzan la edad en la que habitualmente se produce la pubertad, se observa un nuevo periodo de deceleración del ritmo de crecimiento, lo que se conoce como “depresión prepuberal de la VC”, que los aleja nuevamente de los percentiles normales hasta que se inicia el estirón puberal. Éste se produce de forma normal aunque tardíamente y el pico de VC suele ser menor; de forma que, es un estirón menos aparente y se ganan menos centímetros que cuando éste se produce a una edad media o temprana, compensándose así el mayor número de años de crecimiento. La talla final se alcanza también tardíamente y suele ser acorde con el contexto familiar, aunque, en alrededor del 15 % de estos pacientes, por causas desconocidas, la talla final se sitúa por debajo de lo esperable para su contexto familiar.

3.2.2. Retraso puberal secundario a patología crónica

Prácticamente todas las enfermedades crónicas, si son lo suficientemente importantes en gravedad y duración, repercuten de un modo negativo sobre el crecimiento y la maduración. (**tabla IV**).

Los mecanismos fisiopatológicos que median el retraso puberal en las patologías crónicas son múltiples y varían dependiendo de la enfermedad y de la terapia empleada (24). En la mayoría de los casos, un cierto componente de malnutrición (exceso de pérdidas, disminución de ingesta o aumento de necesidades) suele estar presente, lo que condiciona unas modificaciones hormonales de adaptación que afectan, sobre todo, al eje GH-IGF-1 (resistencia parcial a la acción de la GH, retraso de crecimiento y de la maduración ósea) y al eje HHG (retraso puberal secundario a hipogonadismo hipogonadotropo funcional transitorio). Ambos fenómenos, el hipocrecimiento y la PR se consideran como mecanismos de adaptación a la escasez, absoluta o relativa, de nutrientes. Otros mecanismos fisiopatológicos implicados en la PR dependen de la enfermedad responsable, como son, entre otros: trastornos hidroelectrolíticos, hipoxia crónica, citoquinas inflamatorias, disfunciones hormonales, problemas psicopatológicos y tratamientos crónicos (corticoterapia, transfusiones repetidas, quimioterapia...)

En la mayoría de los casos, el cuadro clínico remeda clínica y hormonalmente al RCCP (hipocrecimiento con retraso de la maduración ósea y del inicio puberal con niveles bajos de gonadotropinas y ES). En otras ocasiones, cuando la enfermedad se manifiesta una vez iniciada la pubertad, puede condicionar una “pubertad detenida” (por ej. anorexia nerviosa), con posterior progresión de los caracteres sexuales secundarios si la enfermedad mejora. Más raramente, algunas patologías crónicas, por la propia enfermedad (hemocromatosis, galactosemia) o por la terapia empleada (quimioterapia, radioterapia, cirugía), pueden a la larga determinar hipogonadismos hipo o hipergonadotropos definitivos con ausencia de desarrollo puberal.

Dentro de endocrinopatías que pueden asociar retraso puberal, la deficiencia aislada de GH, sobre todo parcial, puede remedar y requerir diagnóstico diferencial con el RCCP; ya que, ambas situaciones presentan importantes similitudes clínicas (hipocrecimiento y retraso en la maduración ósea), sobre todo durante el periodo peripuberal, cuando en el RCCP la VC disminuye, como consecuencia de una marcada depresión prepuberal de la VC, y es frecuente observar respuestas patológicas a los test de GH (“deficiencia transitoria de GH”), que se supone debidas al retraso en el incremento de ES.

3.2.3. Hipogonadismos hipogonadotropos (HHipo)

Los HHipo son responsables de alrededor del 10 % de los retrasos puberales. Se caracterizan por niveles muy disminuidos o ausentes de gonadotropinas circulantes, LH y FSH. Pueden ser debidos a defectos congénitos o adquiridos y presentarse aislados o asociados a otras deficiencias hormonales (**tabla III**).

Los HHipo adquiridos son los más frecuentes y, en su mayoría, debidos a procesos tumorales o infiltrativos que afectan a la región hipotálamo-hipofisaria y que originan deficiencias hipofisarias múltiples. La causa más frecuente son los tumores, bien por invasión tumoral directa del área hipotálamo-hipofisaria, o bien como consecuencia de su extirpación quirúrgica o de la radioterapia aplicada para su tratamiento. El más frecuente de estos tumores en la infancia es el craneofaringioma, pero otros tumores, como: germinomas, gliomas o prolactinomas, pueden determinar manifestaciones clínicas similares. La dosis de radioterapia recibida por el hipotálamo o la hipófisis necesaria para producir un HHipo no está claramente establecida, aunque suele ser mayor de 40 Gy. Dosis de 30-55 Gy pueden determinar, inicialmente, una pubertad precoz o adelantada y, más adelante, por el efecto progresivo de la radiación, conducir a un HHipo. Procesos infiltrativos (histiocitosis, sarcoidosis, hemocromatosis), traumatismos craneales, procesos infecciosos o inflamatorios (hipofisitis autoinmune) que afecten al área hipotálamo-hipofisaria son otras posibles causas de HHipo. La hemocromatosis, por acumulo de hierro en hipotálamo-hipofisis puede provocar un HHipo y por acúmulo gonadal un HHiper.

La prevalencia de HHipo congénitos se estima en alrededor de 1:10.000 personas y la mayoría son casos esporádicos (25). Las formas familiares pueden heredarse con carácter autosómico dominante, recesivo o recesivo ligado al X. Los HHipo congénitos pueden presentarse aisladamente, asociados a otras deficiencias hipofisarias o en el contexto de otros cuadros sindrómicos complejos (tabla III).

- **HHipo aislados.**- Clásicamente y desde una visión clínica, estas formas de hipogonadismo se han clasificado como “HHipo congénitos con y sin alteraciones del olfato”. La asociación de HHipo congénito por deficiencia de GnRH y alteración del olfato (anosmia o hipoosmia) secundaria a aplasia/hipoplasia de los bulbos olfatorios es lo que se conoce como síndrome de Maestre de San Juan-Kallmann o, simplemente, síndrome de Kallmann (SK). Este síndrome supone alrededor de un 15 % de los HHipo y es cinco veces más frecuente en varones que en mujeres. La asociación de HHipo y anosmia tiene su explicación en el origen embriológico común de las neuronas productoras de GnRH y de las neuronas olfatorias. Estas neuronas se forman en la placoda olfatoria y experimentan un proceso de migración común, a partir de la sexta semana de gestación. Los pacientes con SK pueden mostrar además de los trastornos del olfato, de los que frecuentemente no son conscientes, alteraciones muy variadas, entre ellas: agenesia renal unilateral, defectos atriales septales, ceguera para los colores, hipoacusia neurosensorial, sincinesias de los dedos y lesiones de línea media (labio-paladar hendido, agenesia de uno o más dientes y agenesia del cuerpo calloso). Los casos esporádicos son los más frecuentes. EL primer gen responsable del SK, el gen *KAL1* (Xp22.3), responsable de las formas hereditarias ligadas al X, se descubrió en 1992 y codifica para una proteína, la anosmina, que facilita el crecimiento y la migración neuronal. Desde entonces, se han descrito un total de 6 genes diferentes asociados al síndrome que serían responsables en conjunto de sólo un 25-35 % de los SK y con patrones hereditarios diferentes (autosómico dominante, recesivo y ligado al X): *KAL1* (KS1), *FGFR1* (KS2), *PROKR2* (KS3), *PROK2* (KS4), *CHD7* (KS5) y *FGF8* (KS6).

Las bases genéticas de los HHipo congénitos aislados sin anosmia, al igual que ocurre con los SK, son sólo parcialmente conocidas. Algunos de los genes que se han asociado a cuadros de HHipo sin anosmia son: *GnRH1* (GnRH), *GnRHR* (receptor de GnRH), *KISS1R* (receptor de las kisspeptinas), *LEP* (leptina), *LEPR* (receptor de leptina), *PC1* (prohormona convertasa-1), *TAC3* (neurokinina B), *TAC3R* (receptor de TAC3), *NROB1*, LH β (subunidad β de la LH) y *FSH β* (subunidad β de la FSH). Las mutaciones en *LEP*, *LEPR* y *PC1* cursan con obesidad de inicio temprano y las mutaciones en *NROB1*, más conocido como *DAX1*, se asocian a hipoplasia suprarrenal congénita. Sorprendentemente, algunas de estas formas de HHipo aislado congénito, tanto con como sin anosmia, pueden experimentar cierto grado de reversibilidad espontánea (26).

- **HHipo asociados a otras deficiencias hipofisarias.**- Son debidas a anomalías congénitas en el desarrollo del SNC (displasia septoóptica, holoprosencefalia, etc.) de base genética conocida o no, como sería el caso de algunas formas de displasia septo-óptica asociadas a mutaciones en *HEX1*, o a mutaciones en factores de transcripción implicados en el desarrollo de las diferentes líneas células hipofisarias: *LHX3*, *LHX4*, *PROP1* y *POU1F1* (*Pit1*). El gen más frecuentemente afectado es *PROP1*, cuyas mutaciones determinan una deficiencia combinada de: GH, Prl, LH, FSH, TSH y, frecuentemente, pero de forma más tardía, también de ACTH.

- **HHipo asociados a cuadros sindrómicos.**- Determinados síndromes pueden asociar cuadros clínicos de HHipo, como es el caso de los síndromes de: Noonan, Prader-Willi, CHARGE y Bardet-Biedl, entre otros.

Las manifestaciones clínicas de los HHipo son variables dependiendo de su etiopatogenia, como sería el caso de: trastornos del olfato, rasgos sindrómicos o síntomas debidos a otras deficiencias hipofisarias (GH, ADH, ACTH...). En general, las formas congénitas, dado que la diferenciación sexual está controlada por una hormona placentaria (HCG), no provocan ambigüedad genital, aunque sí pueden condicionar un criptorquidia bilateral con micropene o una hipoplasia de labios menores debido a su acción en la fase final de la gestación. Durante el periodo prepuberal, el crecimiento y la maduración ósea suelen ser normales, pero al llegar a la edad puberal, la ausencia de ES determina que no se desarrollen los caracteres sexuales secundarios (puede aparecer vello pubiano escaso por acción de los andrógenos suprarrenales) y se retrasa el cierre de los cartílagos de crecimiento, lo que favorece el desarrollo de proporciones corporales eunucoides (aumento de las extremidades con incremento de la braza y disminución del cociente segmento superior/segmento inferior).

3.2.4. Hipogonadismos hipergonadotropos (HHiper)

Este tipo de hipogonadismos son debidos a fallo gonadal y se caracterizan por niveles séricos elevados de gonadotropinas y disminuidos de ES. Pueden ser congénitos o adquiridos (tabla III). La incapacidad de la gónada para producir adecuadas cantidades de ES e inhibina determina la falta de retroinhibición de estos sobre el hipotálamo y la hipófisis, incrementándose la secreción pulsátil de GnRH y, por tanto de LH y FSH.

Las dos causas más frecuente de HHiper congénito son dos cromosopatías congénitas: el síndrome de Klinefelter y el síndrome de Turner.

El síndrome de Klinefelter o síndrome de disgenesia de los túbulos seminíferos (47, XXY y sus variantes) es la causa más frecuente de hipogonadismo en el varón (1:500-1.000 niños nacidos vivos). La función de los túbulos seminíferos y de las células de Leydig está alterada y la espermatogénesis ausente.

Dependiendo de los niveles de testosterona, la pubertad puede retrasarse o empezar a una edad normal, aunque sin una adecuada progresión. Las manifestaciones clínicas son variables, pero la talla suele ser alta y en la pubertad y edad adulta los testes son pequeños y duros y la ginecomastia es frecuente. Otras anomalías asociadas incluirían: retraso mental, dificultades en el lenguaje, problemas de conducta e incremento en la incidencia de determinados tumores (cáncer de mama y tumores de células germinales de localización mediastínica, retroperitoneal y pineal) y alteraciones tiroideas, entre otras.

El síndrome de Turner (45, XO y sus variantes), es la causa más frecuente de HHiper en la mujer (1:1.500-2.500 niñas nacidas vivas). Sus manifestaciones clínicas resultan de la ausencia de genes que escapan a la inactivación del X. Estas niñas pueden presentar diferentes alteraciones y anomalías, incluyendo: hipocrecimiento, fallo gonadal, rasgos sindrómicos (*pterygium colli*, linfedema, tórax en coraza, hipoplasia areolar, *cubitus valgo*, alteraciones ungueales, acortamiento de metacarpianos, implantación baja del cabello y de las orejas, boca de pez, nevus múltiples, etc.), cardiopatía, malformaciones del sistema urinario, etc. Los síntomas más constantes son el hipocrecimiento (95 %) y el fallo gonadal (90 %). Pese a ello, un 30% son capaces de iniciar espontáneamente la pubertad, aunque sólo un 2-5% llegan a completarla y a tener reglas espontáneas (menopausia precoz con amenorrea secundaria).

Las causas adquiridas de HHiper son relativamente infrecuentes: torsión gonadal bilateral (testicular u ovárica), castración quirúrgica (tumores), traumatismos severos en el escroto y testículos, orquitis bilaterales (por ej. parotiditis) y, en el caso de las mujeres, galactosemia o fracaso ovárico precoz de etiología idiopática o autoinmune. El tratamiento del cáncer, debido a la quimioterapia y radioterapia, con frecuencia aplicadas conjuntamente, es una causa creciente de HHiper adquirido.

3.3. EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

Las causas que pueden provocar un retraso puberal son múltiples. Una valoración básica inicial incluiría: una cuidadosa historia médica, personal y familiar, una exploración física completa y una serie de pruebas complementarias que pueden variar en función de los hallazgos de la historia y exploración.

• **Anamnesis detallada.**- Una historia familiar de PR está presente en la gran mayoría de los casos de RCCP. Un interrogatorio cuidadoso puede poner de manifiesto la presencia de síntomas sugerentes de patologías concretas (anosmia, galactorrea, hipotiroidismo, etc.) o de patologías crónicas inadvertidas, así como un exceso de ejercicio o un trastorno de la conducta alimentaria. Los antecedentes de criptorquidia, quimioterapia, radioterapia gonadal o craneal y la administración crónica o prolongada de medicamentos que puedan interferir en la función gonadal debe ser, también, recogida. La reconstrucción de la gráfica de crecimiento y peso puede ser de utilidad. El hipocrecimiento es un hallazgo habitual en: RCCP, malnutrición, patología crónica o Turner; mientras que, en la mayoría de las formas de HHipo la talla suele ser normal o incluso alta. Un bajo peso para la talla puede indicar trastornos nutricionales o enfermedad crónica inadvertida; mientras que: hipotiroidismo, exceso de glucocorticoides, deficiencia de GH o determinados síndromes (Prader Willi, Turner, etc.) suelen tener un claro o moderado incremento del peso para la talla.

• **Exploración física.**- Debe ser completa, analizando especialmente: signos de malnutrición o patología crónica, estigmas sindrómicos (síndrome de Turner, Klinefelter...) y signos neurológicos sugerentes de patología intracraneal (fondo de ojo, campimetría y estudio del olfato pueden ser necesarios). Debe realizarse una cuidadosa valoración del estadio de desarrollo puberal; ya que, signos incipientes de desarrollo puberal pueden pasar inadvertidos para los pacientes o alteraciones en la secuencia normal de la pubertad pueden sugerir patología. En las niñas con desarrollo puberal normal, pero sin menarquia, deben descartarse causas anatómicas de amenorrea (himen imperforado, septum transversal vaginal o disgenesia mülleriana -síndrome de Rokitansky-), mediante una adecuada exploración ginecológica y ecográfica.

• **Edad ósea (EO).**- El RCCP, la patología crónica, las endocrinopatías y los hipogonadismos presentan, habitualmente, un retraso de edad ósea de 1 a 4 años. Una talla normal-baja, con ralentización reciente y EO inferior a 11 años en una niña y a 13 años en un varón es muy sugerente de retraso puberal simple; por el contrario, la ausencia de signos puberales a una edad ósea de más de 11 años en las niñas y de más de 13 años en los niños es muy sugerente de hipogonadismo (27).

• **Otras pruebas complementarias.**- Su realización dependerá de la historia, exploración y edad ósea. En pacientes en los que la historia clínica o la exploración física sugieran la presencia de patología crónica subyacente, debe realizarse una evaluación individual orientada a la sospecha clínica. Ésta puede incluir: hemograma y bioquímica básica, marcadores de enfermedad celíaca, TSH, T4 libre, prolactina y marcadores de deficiencia de GH (IGF-I, IGFBP-3). La sospecha de una deficiencia de GH puede obligar a realizar test de GH precedidos de la administración de ES (primación) para diferenciar una deficiencia real de GH de una deficiencia transitoria asociada a RCCP. La realización de un cariotipo estaría indicada ante la presencia de estigmas sindrómicos o en el caso de gonadotropinas elevadas, niñas con talla baja de etiología incierta o varones con testes pequeños e inadecuados para el grado de desarrollo puberal.

Un aspecto fundamental de la evaluación del retraso puberal, pero especialmente compleja, es la valoración del eje HHG. Los niveles séricos de testosterona y estradiol son de escasa utilidad en las fases iniciales de la pubertad; ya que, sus niveles séricos se sitúan, con frecuencia, por debajo del límite de detección de la mayoría de los inmunoanálisis. A partir de los 10-11 años de edad ósea, a veces incluso antes, es frecuente observar en los HHiper niveles séricos elevados de LH y FSH basales o tras estímulo con GnRH. El

diagnóstico de los HHipo completos también es sencillo cuando la edad ósea supera, al menos en un año, la edad ósea en la que habitualmente la pubertad se inicia. Se observan en este caso, niveles séricos disminuidos de LH y FSH tras estímulo con GnRH.

El principal problema de diagnóstico diferencial se plantea entre el RCCP y el HHipo (sobre todo si es parcial, aislado e idiopático) cuando la edad ósea del paciente está retrasada por debajo de las edades en que normalmente se inicia la pubertad. En estos casos, existe un considerable solapamiento entre la pobre respuesta de los pacientes con RCCP y la observada en pacientes con HHipo. En muchos casos, sólo el tiempo y la evolución espontánea de la pubertad permitirán excluir o confirmar, definitivamente, el hipogonadismo.

3.4. TRATAMIENTO

3.4.1. Retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad

El RCCP se considera una variante de la normalidad; por consiguiente, en la gran mayoría de los casos, una clara explicación al paciente y a los padres, junto con un adecuado control y apoyo psicológico, son suficientes. Sólo aquellos casos en los que el retraso sea más severo y existan graves repercusiones psicológicas y sociales (depresión, baja autoestima, fracaso escolar, etc.) serán susceptibles de tratamiento.

En los varones, suele administrarse testosterona, a dosis baja, en forma de preparados depot de ésteres de testosterona (enantato o cipionato), en una inyección intramuscular mensual de 50-100 mg, y a partir de los 12 años de edad ósea o de los 14 de edad cronológica. Por debajo de esa edad, rara vez es necesario desde el punto de vista psicológico y el riesgo de acelerar la maduración ósea y comprometer la talla definitiva es mayor. La testosterona acelera la VC, el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y, posiblemente también, favorece el desarrollo espontáneo de la pubertad; de hecho, en la mayoría de los pacientes el volumen testicular aumenta, lo que constituye un buen indicador de la ausencia de hipogonadismo. Se recomienda realizar ciclos de 3-6 meses, alternando con periodos similares de observación durante los cuales se vigila la progresión espontánea de la pubertad.

La incidencia de RCCP en niñas es muy inferior a la de los varones y la experiencia menor. Se recomienda que el tratamiento no se inicie antes de los 13 años de edad cronológica y de los 11-12 años de edad ósea y que se utilicen estrógenos (estrogenos conjugados o etinil-estradiol) a dosis muy bajas, al objeto de no acelerar en exceso la maduración ósea y comprometer la talla final.

En pacientes con RCCP con malas expectativas de talla adulta se ha sugerido la posibilidad de emplear otro tipo de tratamientos, como sería el caso de la GH; sin embargo, al menos con las pautas utilizadas, la GH no parece ser capaz de mejorar significativamente la talla final en estos pacientes. Otros estudios más recientes sugieren que los inhibidores de la aromataza de 3ª generación (letrozol y anastrozol) asociados a andrógenos podrían acelerar la VC, enlentecer la progresión de la maduración ósea y mejorar las expectativas de talla final y, todo ello, sin efectos secundarios reseñables; no obstante, los estudios al respecto son todavía muy preliminares como para poder establecer una indicación terapéutica.

3.4.2. Retraso puberal secundario a patología crónica

El tratamiento y la prevención del retraso puberal en pacientes con patologías crónicas se basa en el tratamiento óptimo y precoz de la enfermedad de base, junto con una adecuada nutrición (aporte suficiente de macro y micronutrientes). Las pautas para inducir y mantener el desarrollo puberal no difieren, en general, de las empleadas en el RCCP o en el hipogonadismo.

3.4.3. Hipogonadismos

En los hipogonadismos es necesario inducir o completar el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y posteriormente, establecer una pauta crónica de reemplazamiento de ES. La elección de la terapia debe ser individualizada; si bien, en general lo más adecuado es remedar, en lo posible, tanto el momento de inicio como el ritmo de progresión de una pubertad normal, evitando comprometer la talla adulta.

Una propuesta aceptable sería inducir el desarrollo puberal alrededor de los 11 años de edad ósea en las niñas y de los 12 años en los varones e incrementar lentamente los niveles séricos de ES para conseguir un desarrollo puberal completo en un periodo de 3-4 años. Cuando la talla final está comprometida (deficiencia de GH, Turner), puede ser necesario retrasar deliberadamente la inducción de la pubertad, al objeto de lograr unas mejores expectativas de talla adulta.

En varones, la forma más sencilla de inducir el desarrollo puberal es la administración de preparados depot de testosterona de acción prolongada (enantato o cipionato) por vía intramuscular. La dosis inicial será de 25-50 mg cada 4 semanas y se incrementará en 50 mg, cada 6-12 meses, para, a lo largo de un periodo de 3-4 años, alcanzar la dosis de sustitución de un adulto, que oscilaría entre 200-250 mg cada 10-14 días. Un inconveniente de esta terapia es que el volumen testicular no aumenta. En los niños con HHipo en los que se desee incrementar el volumen testicular, la terapia intramuscular o subcutánea con gonadotropinas o la administración pulsátil, mediante bomba, de bolos de GnRH, por vía intravenosa o subcutánea, puede ser una alternativa (22). Una vez completado el desarrollo puberal, la terapia de mantenimiento en los varones se realiza, habitualmente, con testosterona. Aunque en este caso, puede administrarse por diferentes vías, las más utilizadas son: la intramuscular (200-250 mg de enantato de testosterona cada 10-14 días o 1000 mg de undecanoato de testosterona c/2-3 meses) y la transdérmica (parches de testosterona).

En niñas, la inducción de la pubertad se realizará con estrógenos y con dosis iniciales muy bajas; ya que, los estrógenos son un potente inductor de la fusión epifisaria. Los regímenes más habitualmente empleados incluyen la administración oral de: estrógenos conjugados equinos (0,15 mg/día o 0,3 mg a días alternos), etinil-estradiol (2,5-5 µg/día) o 17 β-estradiol (5 µg/kg/día). Esta dosis inicial se incrementará lentamente, cada 6-12 meses, durante un periodo no inferior a 2-3 años, hasta alcanzar la dosis diaria de sustitución estrogénica de una mujer adulta, que correspondería a 0,6-1,2 mg de estrógenos conjugados equinos, 10-20 µg de etinil-estradiol o 1-2 mg/día de 17 β-estradiol. Si se produce sangrado menstrual, pequeños manchados o cuando se lleven 6 meses de tratamiento con una dosis de estrógeno oral equivalente a 0,6 mg de estrógenos conjugados equinos, debe añadirse un progestágeno cíclico (12-14 días de cada mes) para la protección uterina y establecer ciclos menstruales regulares mensuales. Una vía alternativa para inducir la pubertad en las niñas son los parches transdérmicos de 17 β-estradiol que liberan 25 µg/día y de composición matricial. Este tipo de preparado, permite su fragmentación y la administración de dosis bajas y progresivamente crecientes de 17 β-estradiol. La vía transdérmica tiene la ventaja sobre la vía oral, de evitar el paso inicial por el hígado, minimizando así la influencia de los estrógenos sobre el metabolismo hepático; si bien, a las dosis utilizadas en la inducción de la pubertad, esta influencia es escasa. Una vez completado el desarrollo puberal, es necesario establecer una terapia sustitutiva a largo plazo. En la mayoría de los casos debe administrarse una combinación continua o cíclica de estrógenos progestágenos, habitualmente por vía oral o transdérmica. Una gran variedad de preparados combinados de estrógenos-progestágenos están disponibles en el mercado en forma de píldoras orales anticonceptivas y pueden ser empleados. Deben elegirse, si están disponibles, aquellos que contengan estrógenos naturales y, si no es posible, los de menor contenido estrogénico (15-20 µg de etinil estradiol). La opción a la vía oral es la administración transdérmica continua de estrógenos-progestágenos que, habitualmente, aportan una dosis diaria de 50 µg/día de estradiol. Los parches se cambian cada 3,5 días (dos por semana), durante 3 semanas, transcurridas las cuales se suspende una semana el tratamiento, durante la cual se produce la regla.

4. FUNCIONES DEL PEDIATRA DE ATENCIÓN PRIMARIA (AP)

El pediatra de Atención Primaria es el profesional que se enfrenta inicialmente a este tipo de situaciones y debe ser capaz de realizar un enfoque diagnóstico adecuado, diferenciar aquellas variantes normales del desarrollo de las que no lo son, orientar a los padres y al paciente y, en aquellos casos que considere necesario, derivar al paciente a un servicio de Endocrinología Pediátrica. Transmitir a los padres una información veraz sobre la amplia variabilidad normal en el tiempo de la pubertad, las escasas o nulas repercusiones que estas variaciones normales tienen sobre la talla adulta y la inconveniencia de llevar a cabo tratamientos, por innecesarios, contraindicados, es muchas muchas veces suficiente para tranquilizar a los padres y a los pacientes. Por el contrario, derivar precozmente aquellos pacientes sospechosos de patología puede permitir el diagnóstico precoz de patologías orgánicas, potencialmente graves y que el tratamiento evite, o al menos minimice las repercusiones auxológicas y psicosociales de estas patologías.

BIBLIOGRAFÍA

- *1. Ojeda SR, Lomniczi A, Mastronardi C, et al. Minireview: The neuroendocrine regulation of puberty: is time ripe for a systems biology approach?. *Endocrinology* 2006; 147: 1166-1174.
- **2. Nakamoto JM, Franklin SL, Geffner ME. Puberty. En: Kappy MS, Allen DB, Geffner ME, eds. *Pediatric Practice Endocrinology*. New York: Mc Graw Hill Medical, 2010; págs: 27-298.
- *3. Tanner JM. *Growth at adolescence*. 2nd ed. Oxford, UK: Blackwell Scientific 1962.
- ***4. Parent AS, Teilman G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends and changes after migration. *Endocr Rev* 2003; 24: 668-693.
- *5. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, 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: 505-512.
- **6. Euling SY, Herman-Giddens ME, Lee PA, et al. Examination of US Puberty-Timing Data from 1940 to 1994 for Secular Trends: Panel Findings. *Pediatrics* 2008; 121: S172-S191.
- **7. Özen S, Darcan S. Effects of Environmental Endocrine Disruptors on Pubertal Development. *J Clin Res Ped Endo* 2011;3:1-6.
- ***8. Soriano-Guillén L, Corripio R, Labarta JI, et al. Central precocious puberty in children living in Spain: incidence, prevalence, and influence of adoption and immigration. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4305-4313
- *9. Kaplowitz PB, Oberfield SE. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: implications for evaluation and treatment. Drug and Therapeutics and Executive Committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Pediatrics* 1999; 104: 936-941.

- **10. Carel JC, Lahlou N, Roger M, Chaussain JL. Precocious puberty and statural growth. *Human Reprod Update* 2004; 10: 135-147.
- *11. Johansson T, Ritzzen EM. Very long-term follow-up of girls with early and late menarche. *Endocr Dev* 2005; 8: 126-136.
- *12. Lakshman R, Forouhi NG, Sharp SJ, et al. Early age at menarche associated with cardiovascular disease and mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4953-4960.
- *13. Golub MS, Collman GW, Foster PM, et al. Public Health implications of altered puberty timing. *Pediatrics* 2008; 121 (Suppl 3): S218-S230.
- **14. Barrio R, Carcavilla A, Martín M. Pubertad Precoz y Retrasada. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2006; 30: 95-107.
- **15. Teles MG, Bianco SD, Brito VN, et al. A *GPR54*-activating mutation in a patient with central precocious puberty. *N Engl J Med* 2008; 358: 709-715.
- **16. Soriano-Guillén L, Argente J. Pubertad precoz central: aspectos epidemiológicos, etiológicos y diagnóstico-terapéuticos. *An Pediatr (Barc.)* 2011; 74: 336-343.
- **17. Stephen MD, Zage PE, Waguespack SG. Gonadotropin-dependent precocious puberty: neoplastic causes and endocrine considerations. *Int J Pediatr Endocrinol* 2011; 2011: 184502.
- **18. Dumitrescu CE, Collins MT. McCune-Albright syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:12.
- *19. Houk CP, Kunselman AR, Lee PA. Adequacy of a single unstimulated luteinizing hormone level to diagnose central precocious puberty in girls. *Pediatrics* 2009; 123: e1059-e1063.
- ***20. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR, on behalf of the members of the ESPE-LWPES GnRH Analogs Consensus Conference Group. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics* 2009; 123: e752-e762.
- **21. Carel JC, Léger J. Precocious puberty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2366-2377.
- *22. Pozo J, Argente J. Ascertainment and treatment of delayed puberty. *Horm Res* 2003; 60 (suppl 3): 35-48.
- **23. Moreno L, Ibañez L. Pubertad retrasada. En: Cruz-Hernández ed. *Tratado de Pediatría* (10ª edición). Madrid: Ergon S.A. 2011; págs: 1094-1100
- **24. Pozo J, Argente J. Delayed puberty in chronic illness. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16 (nº 1): 73-90.
- **25. Busiah K, Belien V, Dallot N, et al. Diagnostic des retards pubertaires. *Arch Pediatr* 2007; 14: 1101-110.
26. Root AW. Reversible isolated hypogonadotropic hypogonadism due to mutations in the neurokinin B regulation of gonadotropin-releasing hormone release. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2625-2629.
27. Edouard T, Tauber M. Retard pubertaire. *Arch Pediatr* 2010; 17: 195-200.

Tabla I. Etiopatogenia de la pubertad precoz (PP)

PP central	PP periférica
<p>Idiopática</p> <ul style="list-style-type: none"> • Esporádica • Familiar • Tras adopción internacional <p>Genética:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mutaciones activadoras en <i>KISS1</i> • Mutaciones activadoras en <i>KISS1R (GPR54)</i> <p>Secundaria a alteraciones del SNC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumores: <ul style="list-style-type: none"> - Hamartoma hipotalámico - Craneofaringioma - Otros: astrocitoma, glioma, ependimoma, pinealoma, neuroblastoma, etc. • Anomalías congénitas: <ul style="list-style-type: none"> - Hidrocefalia - Mielomeningocele - Defectos del desarrollo del cerebro medio • Lesiones quísticas: <ul style="list-style-type: none"> - Quiste aracnoideo, glial o pineal - Quiste hidatídico • Infecciones: <ul style="list-style-type: none"> - Meningitis, encefalitis y abscesos • Irradiación craneal • Lesiones vasculares • Lesiones del SNC de otro tipo <p>Asociada a determinados cuadros sindrómicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neurofibromatosis tipo I • S. de Russel-Silver • S. de Beuren-Williams • S. de Cohen • Disomía uniparental materna del cromosoma 14 <p>PP central tras exposición a ES (PP mixta)</p>	<p>Función gonadal autónoma</p> <ul style="list-style-type: none"> - S. de McCune-Albright (gen $G_s\alpha$) - PP familiar del varón o testotoxicosis (<i>LHR</i>) - Quistes ováricos <p>Tumores gonadales:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Ovario:</i> <ul style="list-style-type: none"> - Células de la granulosa - Células de la teca - Celularidad mixta - <i>Testículo:</i> <ul style="list-style-type: none"> - Células de Leydig - Células de Sertoli (asociación a s. Peutz-Jeghers) - Células de la granulosa - Otros: restos adrenales, etc. <p>Exposición o ingestión de ES exógenos</p> <p>Tumores secretores de HCG (sólo en varones):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hepatoblastoma - Pinealoma - Germinoma - Coriocarcinoma - Teratoma <p>Patología suprarrenal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hiperplasia suprarrenal congénita - Corticosuprarrenaloma (adenoma o carcinoma) <p>Hipotiroidismo primario severo (s. Van-Wyk-Grumbach)</p> <p>Resistencia generalizada a los glucocorticoides</p>
<p>SNC: sistema nervioso central. S: síndrome. ES: esteroides sexuales. HCG: gonadotropina coriónica. S: síndrome; $G_s\alpha$: gen de la subunidad alfa de las proteínas G de membrana; <i>LHR</i>: gen del receptor para la LH; <i>KISS1</i>: gen de las kisspeptinas; <i>KISS1R</i>: gen del receptor de la kisspeptinas</p>	

Tabla II. Criterios para ayudar a diferenciar entre formas de pubertad precoz (PP) progresiva (PP central verdadera) y formas no progresivas (variantes normales de la pubertad) en niñas*

Criterios	PPC Progresiva	Puertad precoz no progresiva
Clínicos		
• Progresión a través de estadios puberales	Progresión de un estadio al siguiente en 3-6 meses	Estabilización o regresión de los signos puberales
• Velocidad de crecimiento	Acelerada (≥ 6 cm/año)	Habitualmente, normal para la edad
• Edad ósea	Avanzada, habitualmente ≥ 1 año	Normal o avanzada < 1 año
Predicción de talla adulta	Inferior a talla diana o se reduce en las predicciones de talla seriadas	Dentro del rango de la talla diana
Ecográficos		
Ecografía pélvica	Volumen uterino > 2 mL, longitud > 34 mm, forma de pera o presencia de línea endometrial	Volumen uterino ≤ 2 mL, longitud ≤ 34 mm, forma tubular prepuberal
Hormonales		
• Estradiol	Niveles séricos aumentados con el avance del desarrollo puberal;	Niveles séricos indetectable o próximos al límite de detección
• Test de LHRH o de GnRHa	Patrón puberal	Patrón prepuberal

* Modificado de referencia 21.

Tabla III. Etiopatogenia de la pubertad retrasada

Retraso puberal simple (RCCP)	Hipogonadismos hipergonadotropos:
<ul style="list-style-type: none"> • Familiar • Esporádico/idiopático 	<ul style="list-style-type: none"> • Congénitos: <ul style="list-style-type: none"> • Varones: <ul style="list-style-type: none"> - S. de Klinefelter (XXY) - Disgenesia gonadal (XO/XY) - Defectos de la biosíntesis/acción de T1 <ul style="list-style-type: none"> - Errores innatos en la síntesis de T1 - Déficit de 5 alfa-reductasa - SIPA parcial - Hipoplasia/agenesia de las c. de Leydig - Mutaciones en los genes del FSHR y LHR - Anorquia (S. testículos evanescentes) - S. polimalformativos (S. Noonan, distrofia miotónica, etc.) • Mujeres: <ul style="list-style-type: none"> - S. Turner (XO) - Disgenesia gonadal (XO/XY o XX) - SIPA completa (S. Morris) - S. polimalformativos • Adquiridos: <ul style="list-style-type: none"> • Varones: <ul style="list-style-type: none"> - Orquitis bilateral (parotiditis, etc.) • Mujeres: <ul style="list-style-type: none"> - Fallo ovárico precoz autoinmune - Galactosemia • Ambos: <ul style="list-style-type: none"> - Hemocromatosis - Castración quirúrgica o traumática - Torsión gonadal bilateral - Radioterapia/Quimioterapia
Retraso puberal 2^o a patologías crónicas (tabla IV)	
Hipogonadismos hipogonadotropos (HH):	
<ul style="list-style-type: none"> • Congénitos aislados: <ul style="list-style-type: none"> • HH con anosmia (S. Maestre de S. Juan-Kallmann): <ul style="list-style-type: none"> - Mutaciones en: <i>KAL1</i> (KS1), <i>FGFR1</i> (KS2), <i>PROKR2</i> (KS3), <i>PROK2</i> (KS4), <i>CHD7</i> (KS5) y <i>FGF8</i> (KS6) - Idiopático • HH sin anosmia: <ul style="list-style-type: none"> - <i>GnRH1</i> (GnRH), - <i>GnRHR</i> (receptor de GnRH) - <i>KISS1R</i> (receptor de las kisspeptinas) - <i>LEP</i> y <i>LEPR</i> (leptina y su receptor) - <i>PC1</i> (prohormona convertasa-1), - <i>TAC3</i> y <i>TAC3R</i> (neurokinina B y receptor)) - <i>NROB1</i> (HH asociado a hipoplasia hipofisaria) - <i>LHβ</i> y <i>FSHβ</i> (subunidad β de LH y FSH) - Idiopático • Congénitos asociados a otras def. hipofisarias: <ul style="list-style-type: none"> • Mutaciones en <i>LHX3</i>, <i>LHX4</i>, <i>PROP1</i> y <i>POU1F1</i> - HH asociado a anomalías congénitas en el SNC <ul style="list-style-type: none"> - Esporádicas - Asociadas a cromosopatías o defectos génicos (<i>HESX-1</i>, <i>ZIC-2</i>) - HH asociado a cuadros sindrómicos (Prader Willi, CHARGE, Bardet-Beidl, etc.) - Adquiridos: <ul style="list-style-type: none"> - Tumores selares o extraselares (craneofaringiomas, germinomas, gliomas, etc.) - Histiocitosis/Sarcoidosis - Hemocromatosis - Hipofisitis autoinmune - Apoplejía hipofisaria - Lesiones postinfecciosas (meningitis, tuberculosis, etc.) - Lesiones postquirúrgicas o postraumáticas - Lesiones postradiación 	
<p>T1: testosterona. SIPA: síndrome de insensibilidad periférica a los andrógenos. FSHR: receptor de FSH. LHR: receptor de LH. LHβ: subunidad β de la LH. FSHβ: subunidad β de la FSH. S: síndrome. SNC: sistema nervioso central</p>	

Tabla IV. Principales patologías crónicas responsables de retraso puberal

<ul style="list-style-type: none"> • Malnutrición • Infecciones recurrentes/Infestaciones crónicas • Inmunodeficiencias: <ul style="list-style-type: none"> - Congénitas - SIDA • Enfermedades gastrointestinales: <ul style="list-style-type: none"> - Malabsorción: <ul style="list-style-type: none"> Enfermedad celíaca Infestación por <i>Giardia Lamblia</i> Fibrosis quística - Enfermedad inflamatoria intestinal - Hepatopatías crónicas • Enfermedades renales: <ul style="list-style-type: none"> - Nefropatías glomerulares - Tubulopatías congénitas - Nefropatías intersticiales - Síndrome nefrótico - Insuficiencia renal crónica • Enfermedades respiratorias: <ul style="list-style-type: none"> - Asma crónico - Fibrosis quística 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades hematológicas: <ul style="list-style-type: none"> - Anemias crónicas - Histiocitosis - Hemocromatosis • Endocrinopatías: <ul style="list-style-type: none"> - Deficiencia de hormona de crecimiento - Hipotiroidismo/hipertiroidismo - Diabetes mellitus tipo 1 mal controlada - Hiper cortisolismo - Hiperprolactinemia • Trastornos de la conducta alimentaria: <ul style="list-style-type: none"> - Anorexia nerviosa - Bulimia nerviosa • Ejercicio excesivo (amenorrea atlética) • Patología oncológica • Miscelánea: <ul style="list-style-type: none"> - Enfermedades inflamatorias del tejido conectivo - Enfermedades neurológicas - Estrés psicológico - Enfermedad de Gaucher - Cardiopatías crónicas - Consumo de marihuana
---	---