

CRECIMIENTO Y PUBERTAD

Retraso constitucional del crecimiento y la pubertad. Actualización genética y clínica

Constitutional delay in growth and puberty. Clinical and genetic update

José Ignacio Labarta Aizpún, Antonio De Arriba Muñoz, Marta Ferrer Lozano,
Marta Vara Callau

*Unidad de Endocrinología. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet.
Zaragoza, España*

Resumen

El retraso constitucional del crecimiento y pubertad es de etiología desconocida pero frecuentemente tiene una presentación familiar. Los estudios de asociación de genoma completo y de secuenciación de nueva generación han permitido elucidar las bases genéticas del retraso puberal. El retraso puberal y el hipogonadismo hipogonadotrópico comparten mecanismos moleculares de manera que se especula que ambas entidades formarían parte de un mismo espectro clínico. Los estudios de seguimiento a largo plazo indican que el retraso puberal puede tener implicaciones para la salud en la edad adulta. Variantes genéticas asociadas al hipogonadismo hipogonadotrópico se encuentran con más frecuencia en los pacientes con retraso puberal que en la población control. Se han identificado defectos monogénicos en los genes IGSF10, HS6ST1, FTO y EAP1 asociados al retraso puberal aislado. El diagnóstico diferencial del retraso puberal con el hipogonadismo hipogonadotrópico puede ser difícil de realizar y se fundamenta en la evaluación clínica y en ocasiones es necesario realizar estudios hormonales dirigidos que incluye la determinación de los niveles de LH y de inhibina B. El tratamiento no suele ser necesario salvo si existe afectación psicológica.

Palabras clave: Retraso constitucional del crecimiento y la pubertad, Pubertad retrasada, Hipogonadismo, Variantes genéticas

Abstract

Constitutional delay of growth and puberty is of unknown etiology but it is frequently associated with a clear family history of delayed puberty. Genome wide association studies and next generation sequencing techniques have contributed to elucidate the molecular basis of self-limited delayed puberty. Delayed puberty and hypogonadotropic hypogonadism show

similar clinical presentation and share molecular basis. Long term follow-up studies of patients with constitutional delayed of puberty have showed potential medical consequences in adulthood. Genetic variants associated with hypogonadotropic hypogonadism are more frequent in patients with self-limited delayed puberty than controls. Monogenic causes of constitutional delayed puberty have been found in genes such as IGSF10, HS6ST1, FTO and EAP1. Differential diagnosis of constitutional delay of puberty with hypogonadotropic hypogonadism may be difficult and should be based on a carefully clinical evaluation and in certain cases in specific serum hormonal determinations that should include inhibin B and LH. Treatment is only indicated if the patient shows psychological disturbances.

Key Words: Constitutional delay of growth and puberty, Delayed puberty, Hypogonadism, Genetic variants

Introducción

El inicio de la pubertad es el resultado final de la interacción de determinantes genéticos y de un gran número de factores reguladores que incluyen elementos endógenos y señales ambientales. La reactivación de la actividad pulsátil de GnRH es el elemento clave en el inicio de la pubertad y este evento parece estar iniciado por dos mecanismos complementarios como son la pérdida del tono inhibitorio y la activación de los estímulos favorecedores, que provienen tanto de señales transinápticas como de la glia^(1,2). El descubrimiento de las kisseptinas ha contribuido a mejorar el conocimiento de la regulación de la secreción de GnRH; son secretadas por neuronas hipotalámicas y estimulan la síntesis de GnRH y a su vez su síntesis es sensible a los niveles de esteroides gonadales y al estado nutricional y metabólico. Todo ello ha hecho que las kisseptinas sean un factor primordial en la neuroregulación de la pubertad.

La cronología de la pubertad es extremadamente variable en función del componente genético (racial y familiar) y ambiental (condiciones intrauterinas, estado nutricional, ambiente afectivo, enfermedades crónicas, disruptores endocrinos). Esta variabilidad, tanto en el inicio (*timing*) como en la progresión (*tempo*) es muy importante considerarla antes de poder hablar de un trastorno patológico de la pubertad. Desde un punto de vista clínico el inicio de la pubertad lo marca la aparición de los caracteres sexuales secundarios, botón mamario en la mujer y testes de 4 mL en el varón. El estudio longitudinal Andrea Prader aporta datos de normalidad en cuanto al inicio y a la secuencia del desarrollo puberal⁽³⁾ que sigue una secuencia predecible y que está categorizada los estadios por Tanner. La edad de inicio puberal muestra una variabilidad de unos 4-5 años entre individuos de condiciones de vida similares (entre 8-13 años en las mujeres y entre 9-14 años en los varones). Trabajos recientes, como el estudio longitudinal español de crecimiento⁽⁴⁾, dividen el crecimiento en 5 grupos diferentes según la forma de madurar y se demuestra que todos ellos, en ambos sexos, pese a comenzar la pubertad a edades diferentes y tener una duración distinta, alcanzan una talla adulta similar y acorde a su genética.

Esta variabilidad parece estar determinada por factores genéticos y ambientales. Estudios epidemiológicos y en gemelos indican que el inicio de la pubertad es altamente heredable con una regulación genética muy importante de manera que hasta un 50-80% de la variabilidad encontrada en la población normal se explicaría por factores genéticos⁽⁵⁾.

El retraso puberal es una situación frecuente en la práctica asistencial. Las alteraciones que cursan con retraso puberal pueden tener diversas formas de presentación y no existe un consenso claro en su definición. Se entiende por pubertad retrasada a la ausencia de cualquier signo de pubertad a la edad en que la ha iniciado el 97% de la población general de la misma área geográfica, es decir, a una edad cronológica superior a 2-2.5 desviaciones estándar respecto a la media de la población de referencia. Desde el punto de vista práctico, se considera que un varón tiene un retraso puberal cuando no ha alcanzado un volumen testicular de 4 mL a los 14 años de edad cronológica y en una niña, cuando no ha iniciado el desarrollo mamario a la edad de 13 años. En ausencia de una causa identificable, el retraso puberal simple habitualmente se resuelve de manera espontánea ya que todos los pacientes alcanzan un desarrollo puberal completo. Es por ello que muchos autores la denominan un retraso constitucional de la pubertad o del desarrollo o pubertad retrasada aislada o "*self-limited delayed puberty*" o retraso constitucional del crecimiento y la pubertad (RCCP) ya que en muchas ocasiones esta situación está acompañada de un retraso del crecimiento. Se trataría del grado extremo de una variante de la normalidad que consiste en un

trastorno temporal de la secreción de gonadotropinas y esteroides sexuales por retraso madurativo.

Se entiende por pubertad no progresiva, pubertad detenida o pubertad incompleta cuando la pubertad, iniciada tardíamente o no, presenta una ausencia de progresión de los caracteres sexuales durante dos años o cuando transcurren más de 5 años entre los primeros signos de pubertad y el desarrollo genital completo en el varón y la menarquia en la mujer, en la que el término amenorrea primaria indica la ausencia de la menarquia a los 15 años de edad^(6,7). Se han publicado recientemente nomogramas que evalúan la progresión de la pubertad, expresándolo en desviación estándar por año, permitiendo identificar una progresión anormal en forma de precocidad o retraso^(8,9).

Las causas que pueden provocar un retraso puberal son múltiples y se pueden agrupar en tres categorías. Además del RCCP, está el hipogonadismo hipogonadotropo (HH) y el hipogonadismo hipergonadotropo. El HH incluye todas las condiciones clínicas que asocian, bien de forma permanente o transitoria, ya sea por causa congénita o adquirida, una secreción deficiente de gonadotropinas y secundariamente una insuficiencia gonadal y déficit de esteroides sexuales. Su etiología es diversa y puede ser origen hipotalámico o hipofisario. En este grupo se incluye el retraso puberal secundario a enfermedades crónicas resultado de un HH funcional. El hipogonadismo hipergonadotropo está producido por daño gonadal primario que determina unos niveles disminuidos de esteroides gonadales y secundariamente una elevación de las gonadotropinas debido a la pérdida del retrocontrol negativo; puede ser de causa congénita, como síndrome de Turner y el síndrome de Klinefelter, o adquirida en donde el tratamiento del cáncer por radioterapia y/o quimioterapia adquiere especial importancia.

El RCCP es la causa más frecuente de retraso puberal y se produce en un 2-2.5% de la población. En diferentes series analizadas supone aproximadamente el 65-82% de las causas de retraso puberal en los varones y el 30-56% en las mujeres. El hipogonadismo hipogonadotropo funcional por enfermedad crónica es la segunda causa más frecuente y supone aproximadamente el 16%-20% de los casos, siendo más frecuente en mujeres y ligado a patología nutricional. La tercera causa sería el hipogonadismo hipogonadotropo permanente (congénito y tumoral) que afecta aproximadamente al 15% de las mujeres y 8% de los varones que consultan por retraso puberal y finalmente el hipogonadismo hipergonadotropo, especialmente de origen sindrómico^(10,11,12). El término de RCCP indica la coexistencia de un retraso de crecimiento que aparece ya en la primera infancia con un crecimiento lento prepuberal; sin embargo no todos los pacientes presentan este retraso de crecimiento por lo que el término no es completamente acertado. El

término constitucional refleja también la transitoriedad de la condición de manera que todos los pacientes alcanzan un desarrollo puberal completo a los 18 años, bien de manera espontánea o tras una tanda corta de esteroides sexuales.

Genética

El RCCP es de etiología desconocida, y aunque pueden existir casos esporádicos, la gran mayoría de las veces es de origen familiar. Hasta un 50-80% de los casos presentan antecedentes familiares positivos; el 80% de los varones y el 75% de las mujeres tienen un familiar de primer grado afecto de RCCP⁽¹³⁾. Los familiares de primer y segundo grado de probandos afectados de RCCP tienen un riesgo superior de 4.8 y 3.2, respectivamente, de presentar retraso puberal en relación a la población control⁽¹⁴⁾. El estudio de diferentes series indica que la prevalencia del retraso puberal es igual de frecuente en mujeres que en varones, si bien los varones consultan con mayor frecuencia. El retraso puberal se observa con frecuencia en muchos miembros de diferentes generaciones de una misma familia y de manera frecuente el rasgo se hereda con un patrón de herencia autosómico dominante, si bien no siempre con penetrancia completa, posiblemente por la interacción de modificadores ambientales. También se han descrito otros modos de herencia como autosómica recesiva, ligado al X y bilineal^(13,14).

La aplicación de los estudios de asociación de genoma completo (*Genome Wide Association Studies*, GWAS) y la secuenciación de nueva generación (*Next Generation Sequencing*) han contribuido a elucidar las bases genéticas del retraso puberal. Los estudios de asociación de genoma completo indican que un amplio número de señales genéticas intervienen en la variabilidad puberal de la población normal. Por el contrario, el retraso puberal con agrupación familiar se heredaría a través de un único o reducido número de genes. Estudios de meta análisis de GWAS sobre la edad de la menarquia han aislado 380 señales independientes que se asocian de manera significativa con la edad de la menarquia. Cada uno de estos alelos tienen un efecto variable entre 1 semana y 5 meses y todos ellos explicarían el 7.4% de la variabilidad de la edad de la menarquia de la población normal y ello correspondería al 25% de la heredabilidad del inicio puberal. De todo ello se concluye que de manera aislada, cada uno de estas variantes tiene un impacto mínimo y que existe un alto grado de heterogeneidad en los determinantes genéticos del inicio puberal. Estos datos son aplicables tanto al varón como a la mujer. Existe un solapamiento entre ciertos genes o regiones génicas asociadas al inicio y tempo puberal con las bases genéticas del HH y del síndrome de Kallmann (SK), en genes como *LEPR* (receptor de leptina), *TACR3* (receptor de neurokinina B) y *KISS1* (kisspeptina) o *ANOS1* (anosmina 1) y *PCSK1* (prohormona convertasa 1)⁽¹⁵⁾.

La presencia de retraso puberal en el 10% de los familiares de pacientes con HH idiopático (HHI), en contraposición con una prevalencia del 2.5% en la población general, y la posibilidad de una reversibilidad espontánea en el 15-20% de pacientes con HHI ha llevado a hipotetizar que el retraso puberal constitucional y el HH comparten mecanismos moleculares de manera que el retraso puberal aislado y el HH formarían parte de un mismo espectro clínico; el primero sería una deficiencia transitoria, que se resuelve siempre a los 18 años, y el segundo una forma permanente de deficiencia de GnRH con posibilidad de resolución más allá de los 18 años. En concordancia con esta idea se acepta que el HH, ya sea idiopático o formando parte de un SK, tiene un espectro clínico muy variable tanto a nivel intrafamiliar como interfamiliar.

Variantes genéticas probablemente patogénicas relacionadas con el HH idiopático se encuentran en el 53% de los familiares de pacientes con HH que presentan retraso puberal mientras que solamente están presentes en el 12% de los familiares que tienen una pubertad normal⁽¹⁶⁾. A su vez, cuando se analizan familias con historia de retraso puberal, pero en las que no existe ningún caso con HH, la prevalencia de variantes en genes relacionados con el HH es del 14.3%, mientras que en los controles es del 5.6%. Las variantes genéticas con probable patogenicidad aparecen en heterocigosis en genes como *GNRHR* (receptor del GnRH), *TAC3* (neurokinina B), *TACR3* (receptor de neurokinina B), *SEMA3* (semaforin 3A) e *IL17RD* (receptor D de interleucina 17). El hecho de que estas variantes también se encuentren en población control, si bien con menor prevalencia, y la existencia de una penetrancia incompleta y una variable expresividad de las mismas, hace que el diagnóstico diferencial genético entre HH y retraso puberal sea en ocasiones difícil. Por otro lado, Cassatella *et al*⁽¹⁷⁾ al estudiar 24 genes relacionados con deficiencia de GnRH en diferentes cohortes encuentran que el 51% de los pacientes con HH asocia mutaciones en algunos de esos genes mientras que éstos solamente se encuentran en el 7% de los casos con RCCP y en el 18% de los controles. A su vez la herencia oligogénica se encuentra en el 15% de los casos de HH y solamente en el 1.4% y 2% de RCCP y controles, respectivamente. Estas observaciones llevaban a estos autores a sugerir que estas el RCCP y el HH tienen diferentes mecanismos moleculares.

Las primeras observaciones sobre la presencia de mutaciones génicas en pacientes con RCCP viene de la observación en casos de SK y de HH de familiares con retraso puberal aislado que comparten la misma mutación que el probando; esta situación se ha observado en familias con mutaciones en los genes *FGFR1* (receptor 1 del factor de crecimiento fibroblástico), *GNRHR* y *HS6ST1* (heparan sulfato 6 sulfo transferasa 1)^(18,19). En muchos de estos casos se produce el mecanismo de heterogeneidad alélica de manera que

diferentes mutaciones en un mismo alelo producen fenotipos variables. Este mecanismo también estaría presente en el caso de genes del eje gonadal como en los genes de las subunidades beta de la LH y de la FSH (*LHB* y *FHSB*) y de sus receptores (*LHR* y *FSHR*) en donde el fenotipo puede ser muy variable desde retraso puberal, amenorrea primaria, infertilidad, hipogonadismo o hermafroditismo. Mediante el estudio de secuenciación del exoma completo se han encontrado variantes potencialmente patogénicas en casos con RCCP en genes que asocian una deficiencia de GnRH como *GNRHR*, *TAC3* y su receptor *TACR3*, *IL-17RD* y *SEMA3A*; sin embargo, sin estudios *in vivo* e *in vitro* que evidencien la patogenidad de estas variantes es difícil explicar su causalidad^(20,21).

La aplicación de técnicas de secuenciación de nueva generación ha permitido identificar genes relacionados con el retraso puberal. Se conocen dos genes que intervienen en la regulación de la secreción de GnRH y que están implicados en el RCCP. El gen ***IGSF10 (immunoglobulin superfamily 10)*** fue identificado en una cohorte de 111 sujetos provenientes de 18 familias⁽²²⁾. Estos autores hallaron mutaciones patogénicas en este gen con un patrón de herencia autosómico dominante si bien también puede presentarse como mutación de novo y con penetrancia incompleta. Los pacientes con este gen mutado presentan olfacción normal y crecimiento normal hasta la pubertad. Estudios *in vivo* y en *in vitro* han demostrado que este gen está implicado en la migración y desarrollo de neuronas secretoras de GnRH en una fase embrionaria inicial. Este trabajo propone el concepto que defectos en la migración neuronal durante la fase embrionaria podrían presentarse con un fenotipo de retraso puberal en la adolescencia. Un insulto en esta fase podría producir una disminución en el número de neuronas a nivel hipotalámico y ello produciría un defecto funcional del eje hipotalámico productor de GnRH que elevaría el nivel de umbral para desencadenar el inicio puberal y ello conllevaría un retraso del mismo. También se han encontrado mutaciones del gen *IGSF10* en pacientes con insuficiencia ovárica prematura, en aproximadamente el 10% de los HH congénitos y en casos con HH funcional de inicio en la edad adulta como la amenorrea hipotalámica^(20,21). Estos hallazgos sugieren un solapamiento entre el RCCP y el HH funcional y en base a ello se propone que en ciertos casos con mutación en *IGSF10* se requeriría un "segundo golpe" en forma de factor ambiental precipitante, como ejercicio intenso o pérdida de peso⁽²³⁾, para desencadenar un HH.

El segundo gen identificado es el gen ***HS6ST1 (heparan sulfate 6 sulfo transferase 1)***⁽²⁴⁾. Se han encontrado mutaciones en heterocigosis en 6 familiares de tres generaciones diferentes con un fenotipo clínico de retraso puberal sin retraso de crecimiento y con talla adulta normal. Este gen se expresa en el núcleo arcuato y supraventricular, que es donde se encuen-

tran las neuronas KNDy (kisseptina, neurokinina B y dinorfina), y por lo tanto se encargaría de modular la actividad de las neuronas secretoras de GnRH de manera que la menor actividad sulfotransferasa a este nivel alteraría la secreción de GnRH. No se ha demostrado que produzca una disminución en el número de neuronas^(20,21,25). Se han encontrado mutaciones en este gen en el 2% de pacientes con HH idiopático⁽²³⁾ y se describe un patrón de herencia complejo implicándose factores epigenéticos y/o mutaciones en genes adicionales.

Se sabe que la homeostasis energética, a través de la regulación de la masa grasa y de la producción de adipocinas, interviene en el inicio del desarrollo puberal y es frecuente la asociación entre IMC elevado y pubertad adelantada, especialmente en las niñas. Se han encontrado dos variantes raras en el gen ***FTO (fat mass and obesity-related)*** en pacientes con RCCP que presentan un IMC bajo durante la infancia sugiriendo una participación del metabolismo energético en el desarrollo puberal. *FTO* ejercería su acción a través de la regulación de la familia de proteínas mTOR (*mammalian Target of Rapamycin*) que regulan la expresión de kisseptina en función del ambiente metabólico. En animales de experimentación *in vivo* estas variantes se asocian con una pubertad retrasada⁽²⁶⁾. Aparte de las variantes encontradas en genes relacionados con la interfase entre metabolismo y eje hipotálamo-hipofiso-gonadal, como en el gen *FTO* y en genes relacionados con la acción de la leptina, se han descrito mutaciones en el gen *GHSR (growth hormone secretagogue receptor)* que asocian retraso puberal⁽²⁷⁾. Recientemente se han identificado mutaciones en el gen *KLB (klotho-beta)* en pacientes con HH y obesidad e insulinoresistencia y en un reducido número de familiares con retraso puberal simple⁽²⁸⁾.

El control del inicio puberal está regulado por diferentes niveles de genes unos activadores y otros represores. El gen ***EAP1 (Enhanced At Puberty-1)*** es uno de esos genes implicados en la regulación suprahipofisaria de la secreción de GnRH. Se han identificado dos variantes alélicas raras en pacientes con retraso puberal sin ningún rasgo fenotípico destacable. El gen *EAP1* codifica un factor de transcripción nuclear capaz de actuar bien a través de la transactivación del promotor del gen GnRH o por inhibición del promotor de la proencefalina, que en condiciones normales antagoniza la secreción de GnRH⁽²⁹⁾. Otros mecanismos moleculares que intervienen en la regulación genética del inicio puberal son la impronta genética y el ARN no codificante ya que ambos mecanismos interfieren con la expresión de genes implicados en la regulación puberal a través de la interacción entre ambiente y genoma. En la tabla 1 se presentan las principales características clínicas de los defectos monogénicos asociados a retraso puberal constitucional⁽²³⁾.

Tabla 1. Características clínicas de los defectos monogénicos asociados con retraso puberal ⁽²³⁾.

Gen	Probandos y Sexo	Herencia	Desarrollo puberal	Clínica asociada
<i>HS6ST1</i>	n = 1 (varón)	HAD	14.3	Olfación normal Crecimiento prepuberal normal
<i>IGSF10</i>	n = 10 (9 varones y 1 mujer)	HAD (penetrancia incompleta / novo)	13.9 – 16.5	Olfación normal Crecimiento prepuberal normal
<i>FTO</i>	n = 3 (varones)	HAD	-	IMC disminuido
<i>EAP1</i>	n = 2 (varones)	HAD	15.7 y 16.5	-

HS6ST1: Heparan sulfato 6 sulfato transferasa 1; *IGSF10*: Inmunoglobulina superfamilia 10; *FTO*: Fat mass and obesity-related; *EAP1*: Enhanced at puberty-1

En resumen, el control genético del inicio puberal está sometido a una interacción compleja de diferentes estímulos, unos inhibitorios y otros estimuladores, que actúan conjuntamente de manera que en la infancia ejercen un control represivo que se torna liberador en el momento de iniciar el desarrollo puberal. Aquellos defectos genéticos que alteran el normal desarrollo del eje neuroendocrino encargado de la liberación de GnRH producen fenotipos variables desde un retraso puberal simple a un HH. Adicionalmente, la homeostasis energética es de vital importancia para el desarrollo puberal y defectos en este equilibrio puede condicionar un RCCP. En cualquier caso, los defectos monogénicos representan una minoría en el grupo de pacientes con RCCP y, a su vez, no existe una sintomatología característica que permita identificarlos clínicamente. Se necesitan estudios *in vitro* e *in vivo* y análisis de la segregación del fenotipo de retraso puberal en familias afectas que permitan establecer una causalidad entre las variantes alélicas encontradas en dichos genes y el retraso puberal. Por ello, los estudios genéticos en pacientes con retraso puberal solamente se justificarían en el marco de un proyecto de investigación autorizado ^(20,21,23).

Clínica

El RCCP es un motivo muy frecuente de consulta, tanto de talla baja como de retraso puberal. Los varones consultan con más frecuencia que las mujeres, sobre todo por la talla baja acompañante; con menos frecuencia, el motivo de consulta es la afectación psicológica por el retraso puberal, especialmente cuando la talla no está muy afectada. El RCCP se caracteriza por presentar un tempo lento de maduración que da lugar a un retraso del crecimiento con un patrón típico en el que el retraso de la talla es armónico con el retraso de la edad ósea. El patrón de crecimiento clásico de estos niños/as es muy característico y se podría resumir de la siguiente manera ⁽³⁰⁾:

a. peso y talla normales al nacimiento;

- b. velocidad de crecimiento normal durante los primeros 12-18 meses de vida con disminución posterior hasta los 2-4 años, en la que el percentil de talla se sitúa en su carril genético;
- c. desde los 2-4 años hasta el período prepuberal, la velocidad de crecimiento adquiere un ritmo normal pero por debajo de la media;
- d. el fenómeno de disminución prepuberal de la velocidad de crecimiento se encuentra exacerbado, mostrando un distanciamiento más acusado de la curva normal de talla para su edad cronológica;
- e. retraso de la talla importante para la edad cronológica, pero no para la edad ósea, la cual presenta un retraso de 2-3 años; y
- f. el estirón puberal es tardío, pero acorde a la edad ósea, y se caracteriza por presentar un menor intervalo de tiempo desde el comienzo de la pubertad hasta iniciar el estirón y por ser un pico de velocidad de crecimiento inferior y menos intenso cuanto mayor sea el retraso ⁽³¹⁾.

Estudios que han evaluado longitudinalmente el crecimiento en varones con diagnósticos de RCCP una vez alcanzada la talla adulta demuestran una pérdida significativa de talla SDS ya desde el nacimiento hasta los 2 años que se mantiene hasta los 5 años a diferencia de los pacientes con HH que no experimentan pérdida de talla SDS durante los primeros 5 años de vida ⁽³²⁾.

Los signos clínicos de pubertad empiezan a una edad ósea apropiada, aproximadamente los 11-12 años en las niñas y los 13-14 años en los niños y no se retrasan más allá de los 16 años y los 18 años de edad cronológica, respectivamente. Todos los niños/as alcanzan de forma espontánea, aunque más tarde, una maduración puberal completa y la mayoría, una talla adulta normal y adecuada para la talla genética si bien en un porcentaje variable de pacientes la talla adulta se sitúa por debajo de la talla esperada familiar.

Implicaciones para salud adulta

Se desconoce el impacto que el RCCP tiene en la salud en la edad adulta. Existen algunos trabajos que indican una afectación negativa sobre la talla adulta, densidad mineral ósea, funcionamiento psicosocial, nivel educacional y un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y metabólica. Por otro lado, el RCCP ejercería un papel protector para el desarrollo de cáncer de mama y de endometrio y cáncer de próstata ⁽³³⁾.

En relación a su efecto sobre la **talla adulta** no todos los estudios indican los mismos resultados. El retraso de la pubertad aisladamente considerado no tiene impacto en una pérdida de talla y la mayoría de estudios indican que los pacientes alcanzan una talla adulta dentro de lo esperado para su rango genético. No obstante, existe un porcentaje variable de pacientes cuya talla adulta se sitúa entre 0.6 y 1.5 SDS por debajo de su talla genética ⁽³³⁻³⁶⁾. Posiblemente las diferencias en los resultados finales tienen que ver con los diferentes criterios de inclusión. Esta menor talla adulta en relación a la talla genética estaría en relación con un menor periodo de tiempo entre el inicio de la pubertad y el brote puberal y con un menor pico de velocidad de crecimiento. Los niños con menor talla al inicio de la pubertad, mayor distancia de su talla genética, menor velocidad de crecimiento y menor grado de desproporción de segmentos alcanzarían una menor talla adulta ⁽³⁷⁾. Los pacientes que asocian una talla baja familiar y/o una velocidad de crecimiento disminuida a lo largo de la infancia y durante el periodo prepuberal tienen más riesgo de no alcanzar su rango genético ^(35,38). Por el contrario, los niños con antecedentes de talla alta familiar tienden a igualar o superar su talla genética ^(39,40). Igualmente, se sabe que el tratamiento con esteroides sexuales para inducir la pubertad cuando se inicia a una edad superior a 14 años en niños o 12 años en niñas no tiene impacto en la talla adulta ⁽³³⁾.

El efecto del retraso puberal sobre la **densidad mineral ósea** en la edad adulta ha sido estudiado por diferentes autores. Los estudios en varones han mostrado resultados variables y no uniformes, posiblemente debido a la utilización de criterios de inclusión diferentes en cuanto al modo de definir pubertad retrasada y a la diferente edad en el momento de la evaluación. A su vez, no todos los estudios analizan la DMO volumétrica directamente sino que la infieren a partir de la DEXA y su relación con la talla y muy posiblemente la valoración de la DMO por DEXA infraestima la DMO en sujetos de retraso de crecimiento, incluso tras corrección de la misma para la talla ^(33,41). En mujeres, una menarquia a una edad tardía se asocia con una menor DMO en la edad adulta estando ello en relación con un menor tiempo de exposición a la acción de los estrógenos. La presencia de una menor DMO en la edad prepuberal en mujeres que han presentado posteriormente una menarquia tardía indicaría que el

tiempo de exposición a los estrógenos no es el único factor implicado debiendo considerar también la influencia de factores de tipo genético y ambiental ^(33,42). Estudios de asociación mendeliana sugieren que la relación entre inicio puberal y DMO es causal, y no dependiente de otros factores de confusión, de modo que en mujeres se demuestra una disminución de la DMO de 0.072 a 0.074 gr/cm² por cada año de retraso, tanto a nivel lumbar como del cuello femoral, y en varones una disminución de 0.113 a 0.119 gr/cm² en varones, respectivamente ^(43,44). Una edad tardía en el inicio de la pubertad se ha asociado con un mayor riesgo de fracturas durante la adolescencia, tanto en varones como en mujeres, y en mujeres esta relación también se mantiene en la edad adulta ⁽⁴⁵⁾.

El retraso puberal puede asociar durante la adolescencia una menor **autoestima**, si bien esta observación no es unánime y se discute si depende también de la talla baja o de otros factores de índole genético (sexo y raza) y si permanece en la edad adulta. Es importante su correcta identificación ya que puede conllevar fracaso escolar y problemas psicosociales. No está claro si una pubertad tardía tiene impacto en una mayor prevalencia de trastornos psicopatológicos y conductuales o en un menor rendimiento académico en la edad adulta ^(33,46).

En la mujer, un posible **efecto protector** del retraso puberal sobre el riesgo de presentar cáncer de mama o de endometrio se ha asociado a un menor tiempo de exposición a los estrógenos no descartándose la implicación de factores genéticos. En el varón el efecto protector del retraso puberal sobre el riesgo de presentar cáncer de testículo o cáncer de próstata es más controvertido, si bien un reciente meta análisis encuentra una disminución de la probabilidad del 19% de desarrollar cáncer de testículo ⁽⁴⁷⁾. Los estudios epidemiológicos de grandes series chocan con que en el varón es más difícil definir con exactitud de manera retrospectiva un inicio tardío puberal. Estudios recientes muestran que la asociación entre enfermedad isquémica coronaria y edad de la menarquia adquiere una curva en forma de U de modo que tanto la pubertad precoz como tardía se asocian con un mayor riesgo, 12% y 6% respectivamente, después de eliminar factores de confusión como IMC, tabaquismo o nivel social. Una relación similar pero menos intensa se encuentra con la enfermedad cerebrovascular e hipertensiva, si bien queda por determinar si este mayor riesgo se asocia con mayor mortalidad ^(48,49). Estudios de asociación de genoma completo han identificado ciertos loci que están relacionados de manera independiente tanto con el inicio de la pubertad como con el IMC y posiblemente estos genes sirvan de elemento de unión, al menos en parte, entre la **enfermedad cardiovascular** y el inicio puberal tardío ⁽⁵⁰⁾. En contraposición a lo comúnmente aceptado, todas estas observaciones, indicarían que el retraso puberal no es una condición totalmente benigna y sin implicaciones para la salud ^(33,51).

Diagnóstico

El diagnóstico de RCCP es un **diagnóstico de exclusión** ⁽⁵²⁾. La evaluación diagnóstica incluye una anamnesis familiar y personal detallada y una exploración clínica completa (desarrollo puberal, patrón de crecimiento, búsqueda de patología asociada y edad ósea). En la historia clínica, la anamnesis familiar ha de investigar la presencia de pubertad retrasada en familiares de primer y segundo grado (edad afeitado, edad de la menarquia, talla familiar) y búsqueda de otros signos orientativos de hipogonadismo (infertilidad/subfertilidad, hiposmia/anosmia, consanguinidad). La anamnesis personal debe hacer hincapié en datos perinatales (embarazo, parto, auxología perinatal), primera infancia (micropene, criptorquidia), historia de enfermedades previas, tratamientos crónicos, patología tumoral (cirugía, radioterapia, quimioterapia), trastornos de la conducta alimentaria, estado nutricional, psicológico y ejercicio intenso. Se deben buscar signos orientativos de enfermedades crónicas (enfermedad inflamatoria, desnutrición, enfermedades sistémicas etc ...), rasgos fenotípicos específicos (síndromes de Klinefelter, Turner, CHARGE), evaluación de la presencia de obesidad y retraso cognitivo (síndrome Prader Willi, Bardet Biedl) y anomalías propias del SK (hiposmia/anosmia, agenesia renal/malformación renal unilateral, paladar hendido, hipoacusia sensorial uni o bilateral). Se requiere una exploración detallada del desarrollo puberal (volumen testicular, desarrollo mamario, inicio, progresión) y en mujeres con amenorrea primaria descartar causas anatómicas. Las pruebas complementarias muchas veces no son necesarias y si se realizan deben estar orientadas en función de la sospecha clínica. Inicialmente puede ser necesario realizar ciertos exámenes básicos como una bioquímica general, marcadores de enfermedad celiaca, hemograma, hierro, ferritina, VSG y cuando se sospeche déficit hormonal realizar estudios dirigidos.

Diagnóstico diferencial con el hipogonadismo hipogonadotropo

La principal dificultad es el diagnóstico diferencial entre el RCCP y el HH, sobre todo en su forma parcial y cuando la edad ósea no está en rango puberal ⁽⁵³⁾. El diagnóstico diferencial entre RCCP y el HH requiere una valoración especializada. En la primera fase de la adolescencia existe un solapamiento clínico y bioquímico entre formas parciales de HH y el RCCP y es en ese momento cuando más necesario es realizar un diagnóstico diferencial que permita iniciar un tratamiento precoz en los casos necesarios. La evolución natural de la enfermedad siempre dará el diagnóstico, ya que todos los RCCP realizan una pubertad espontánea a los 18 años, pero la actitud de esperar muchas veces no es posible por el conflicto psicológico que ello conlleva para el paciente. La anamnesis familiar puede en ocasiones ser positiva, tanto en el RCCP como en el HH, y puede existir solapamiento de casos

dentro de una misma familia, situación que debe ser considerada.

Desde un punto de vista **clínico**, la adrenarquia está retrasada en el RCCP y suele ocurrir a una edad normal en el HH. La edad ósea está retrasada de manera importante en el RCCP y es acorde al desarrollo puberal. En las enfermedades crónicas y déficits hormonales (GH y/o TSH) también está retrasada y refleja el tiempo de evolución. En el HH suele estar normal o ligeramente retrasada y a diferencia del RCCP no se observa desarrollo puberal espontáneo cuando la edad ósea es de 13 años en la mujer y de 14 años en el varón ⁽³¹⁾. El patrón de crecimiento prepuberal también puede ayudar a orientar el diagnóstico ya que los pacientes con HH suelen asociar talla normal durante la infancia. En la adolescencia el hábito eunucoide con un cociente segmento superior/segmento inferior inferior a 1 y/o una braza 6 cms superior a la talla pueden orientar el diagnóstico. Además del inicio puberal se debe valorar su progresión ya que hay formas parciales de HH que se presentan en forma de pubertad incompleta o detenida.

En la edad prepuberal la **determinación basal de las gonadotropinas** no es informativa ya que no discrimina entre la normalidad y patología. En la adolescencia las determinaciones basales de gonadotropinas tienen un valor limitado ya que no son capaces de discriminar entre estadio prepuberal y puberal. En el HH se observan valores muy bajos o indetectables pero dichos valores pueden ser normales en las formas parciales. Unos niveles de basales de LH > 0.65 UI/L excluyen un HH severo, no así una forma parcial ⁽⁵³⁾; otros autores han propuesto unos niveles de FSH < 1.2 UI/L como punto de corte para diferenciar los HH en los varones ⁽⁵⁴⁾. Para algunos autores unos niveles de LH y FSH superiores a 0.2 U/L son indicativos de inicio puberal lo que permitiría tener una actitud expectante y ver la evolución espontánea. Sin embargo, este nivel de corte en pacientes que ya han iniciado la pubertad no puede ser usado para diferenciar formas parciales de HH del RCCP. Igualmente, unos niveles inferiores a 0.2 U/L no aseguran un HH ya que pacientes con RCCP en sus fases iniciales pueden presentar estos niveles ^(16,55-57). La secreción pulsátil de gonadotropinas durante el sueño puede ser de utilidad. Los niños con retraso puberal muestran una secreción pulsátil de LH cuando alcanzan una edad ósea de 11 años, no así en los HHI, si bien con métodos ultrasensibles se han detectado pulsos de LH de baja amplitud en los HHI.

Los niveles de **testosterona y estradiol** son de poca utilidad en la edad prepuberal y en las fases iniciales de la pubertad ya que sus niveles séricos se encuentran por debajo del nivel de detección en la mayoría de los inmunoanálisis. Cuando se usan inmunoensayos sensibles con umbral de detección de 10 pg/ml las mujeres con HH tienen niveles de estradiol inferior-

res o en el límite bajo de la normalidad. En el varón cuando el testículo alcanza un volumen testicular de 8-10 ml el nivel de testosterona aumenta por encima del intervalo prepuberal (1.7 nmol/l ó 0.5 ng/ml) y en ese estadio su determinación puede ser útil para descartar un hipogonadismo. Habitualmente los pacientes con HH congénito tienen niveles de testosterona inferiores a 0.86 ng/ml o 3 nmol/l ⁽⁵⁸⁾.

La realización del **test de GnRH** permite evaluar la integridad del eje y valorar su respuesta, que es dosis dependiente y variable en función de la edad. En condiciones normales con una edad ósea superior a 11 años se demuestra un incremento significativo de la respuesta de LH (multiplica por 3-6 veces su valor basal) y de FSH (multiplica por 1.5-2 veces su valor basal). Los pacientes con RCCP presentan una respuesta más intensa que los pacientes con HH. En el HH la respuesta al test de GnRH es nula pero en función del nivel de afectación (hipotalámico o hipofisario) y de la severidad del mismo (parcial o total) se pueden observar respuestas variables; en un 30% de casos se pueden solapar sus valores con los encontrados en el RCCP. Se ha propuesto una respuesta de LH < 5.8 UI/l y FSH < 4.6 UI/l como los puntos de corte de mejor sensibilidad y especificidad ^(54,59) para diferenciar ambas condiciones. La variabilidad en la respuesta observada hace que en la práctica esta prueba no permita diferenciar estas dos situaciones. Se han utilizado modificaciones del test de GnRH convencional administrando GnRH en infusión iv durante 4 horas o mediante la administración de bolos repetidos. También se han utilizado diferentes **análogos de GnRH** como estímulo liberador de gonadotropinas como naftarelina, triptorelina, buserelina o leuprolide pero la falta de validación de los resultados obtenidos en series pequeñas y pacientes seleccionados, que no representan la heterogeneidad y las diferentes formas de presentación del retraso puberal, ha limitado mucho su aplicación ⁽⁵⁶⁾. Debido a su mayor afinidad por el receptor y a su mayor vida media ejercen un estímulo más potente y tendrían un poder mayor de discriminación entre las dos entidades. En realidad, tanto el test de GnRH como sus diferentes variantes lo que persiguen es demostrar una activación de las células gonadotropas de la hipófisis que evidencien un inicio del desarrollo puberal pero debido a la existencia de formas parciales, esta prueba, aisladamente considerada, no pueden diferenciar un RCCP de un HH ⁽⁵⁶⁾.

El **test de hCG**, restringido al sexo masculino, mide la respuesta de testosterona por estimulación de las células de Leydig; los pacientes con RCCP muestran una respuesta positiva y los HH ausente o débil (< 2.3 ng/mL o 7.97 nmol/l). El test de GnRH cuando se combina con un test de hCG (medición de testosterona a los 3 y 19 días), ofrece una mayor significación diagnóstica con una sensibilidad y especificidad cercana al 100%. Los pacientes con HH tienen una res-

puesta significativamente inferior al grupo de RCCP ⁽⁶⁰⁾ estableciéndose el punto de corte en 2.8 U/L para el pico de LH y de 3.6 nmol/l (1.04 ng/ml) y 9.5 nmol/l (2.74 ng/ml) de testosterona tras el test corto y largo de hCG, respectivamente.

En el varón la **inhibina B y la hormona antimulleriana (HAM)** son dos glicoproteínas producidas por las células de Sertoli; sus niveles alcanzan un pico tras el nacimiento y posteriormente descienden, pero mientras que la inhibina B aumenta de nuevo al iniciar la pubertad por la acción estimuladora de la FSH, la HAM sigue disminuyendo debido a la acción reguladora negativa secundaria al incremento de los niveles de testosterona. Los niveles de inhibina B se correlacionan con el volumen testicular y la función tubular y unos niveles disminuidos son un factor predictivo de fallo testicular y de infertilidad. Las determinaciones de inhibina B y de HAM son útiles para determinar la función de las células de Sertoli durante la infancia y la prepubertad al estar disminuidas en los hipogonadismos y ser normales en los pacientes con RCCP. Unos niveles de inhibina B inferiores a 35 pg/ml en varones con un volumen testicular inferior o igual a 3 ml ó menor de 65 pg/ml si el volumen es de 3 - 6 ml orientan hacia un HH ⁽⁶¹⁾ si bien se ha descrito que hasta un 40% de los HH (formas parciales ó adquiridas) tienen valores superiores y un 7% de los RCCP tienen valores inferiores ⁽¹⁰⁾. No todos los estudios son concordantes con estos resultados. Otros autores encuentran una especificidad del 92.3% con unos niveles de inhibina B < a 111 pg/mL pero la asociación de inhibina B < a 111 pg/mL y LH basal < 0.3 UI/L aumenta la especificidad al 98% ⁽⁶²⁾. Para otros autores la combinación de testes < 1.1 mL, inhibina B disminuida y LH máxima en el test de GnRH < 4.3 UI/L se ha propuesto como la mejor manera para diferenciar el HH del RCCP en varón adolescente ⁽³¹⁾.

Los niveles séricos de inhibina B y pico de LH son variables tanto en el HH como en el RCCP y por ello existe un solapamiento de valores entre ambas entidades. Ambos parámetros carecen de una sensibilidad y especificidad adecuada para discriminar ambas entidades y ello refleja el grado de déficit de gonadotropinas y por ello, las formas parciales de HH pueden erróneamente ser diagnosticados como RCCP. En el HH los niveles pico de LH y de inhibina B se correlacionan con el volumen testicular. En una serie amplia donde analizan 127 pacientes con HH, 74 con RCCP y 31 controles se observa que los pacientes con RCCP tienen niveles pico de LH superiores a 4 UI/L y niveles inhibina B superiores a 35 pg/ml ⁽⁶³⁾. Estos estudios han sido realizados sobre todo en varones por lo que no se pueden extrapolar su utilidad a mujeres.

Los niveles de inhibina B están en relación con el volumen testicular. La heterogeneidad de los estudios en cuanto a criterios de inclusión y diferente metodología utilizada hace difícil encontrar un punto de corte dis-

criminatorio y por ello se han establecido niveles de corte que oscilan entre 28.5 y 111 pg/ml. Igualmente hay que considerar que el HH es una condición heterogénea con formas parciales, formas que incluyen una reversibilidad espontánea, formas de inicio en la edad adulta y todo ello hace difícil encontrar puntos de corte discriminativos frente al RCCP. Un meta análisis reciente concluye que la inhibina es un buen marcador para diferenciar el HH del RCCP especialmente en varones con retraso puberal severo y volumen testicular \leq a 3 mL⁽⁶⁵⁾ y establece como puntos de corte con mejor sensibilidad y especificidad 35 pg/ml y 94.7 pg/ml en caso de haber recibido primación con testosterona. En contraposición a lo que ocurre para los varones, en el caso de las mujeres existen muy pocos trabajos que estudien los niveles de inhibina B; se estima un punto de corte de 20 pg/ml para diferenciar el HH del RCCP⁽⁶⁴⁾.

La determinación de la HAM ha mostrado tener menor sensibilidad y especificidad que la inhibina B. En la mujer unos niveles disminuidos de HAM se correlacionan con menor volumen ovárico, menor reserva de folículos antrales y niveles disminuidos de FSH⁽⁶⁸⁾. Los niveles de HAM tienen menor valor discriminatorio. Los niveles de HAM son ligeramente superiores en los pacientes con RCCP en comparación con los HH, sin embargo, no son completamente discriminativos en el estadio Tanner II donde sus niveles disminuyen fisiológicamente. Un nivel disminuido de HAM es sugestivo de HH pero es menos exacto que la determinación de inhibina B, teniendo especial interés en casos con volumen testicular inferior a 8 ml. Se describe un punto de corte de 15.4 ng/ml⁽⁶¹⁾ y de 20 ng/ml⁽⁶³⁾ para diferenciar RCCP de los HH. En los pacientes con RCCP la combinación de niveles de inhibina B \geq 28.5 pg/mL y de HAM \geq 20 ng/mL ha mostrado incrementar la especificidad en el diagnóstico de RCCP a un 83%⁽⁶⁵⁾.

Recientemente se ha descrito como la **infusión de kisseptina** produce un pico de LH en el RCCP pero no en el HHC^(10,66) si bien formas parciales podrían responder a la infusión continua. Los pacientes que muestran unos niveles de LH tras la infusión de kisseptina \geq a 0.8 mUI/mL progresan hacia una pubertad normal no así los pacientes con respuestas \leq a 0.4 mUI/mL y este test podría superar al test de GnRH y a la medición de inhibina B en predecir la evolución puberal. Sin embargo, el bajo número de paciente estudiados, la edad cronológica de los pacientes con edades entre 14 y 17 años y la existencia de pacientes con respuesta intermedia dificulta su aplicabilidad clínica⁽⁶⁶⁾.

La **determinación de INSL3** (factor similar a la insulina 3), basal o tras estímulo con hCG, LH o tras tratamiento con testosterona, es un marcador en estudio de la función de la célula de Leydig⁽⁶⁷⁾ que permitiría diferenciar los RCCP de los HH congénitos ya que estos últimos presentan una respuesta disminuida. Sin embargo, no existen datos suficientes que permitan

validar su utilidad en la práctica clínica⁽⁶⁸⁾. Tampoco la determinación de andrógenos adrenales como la DHEAs ha mostrado beneficio discriminatorio⁽⁶³⁾.

Otra manera de poder diferenciar un RCCP de un HH es la **prueba de la primación con dosis bajas de esteroides sexuales**. Su utilidad no sería únicamente como tratamiento sino también como prueba diagnóstica ya que los pacientes con RCCP y tras una tanda corta de 3 meses de tratamiento con dosis bajas se produciría una activación del gonadostato y una progresión del desarrollo puberal^(56,69). Igualmente, la realización de las pruebas dinámicas tras primación mejora su poder discriminatorio. Unos niveles de inhibina B superiores a 94.7 ng/L, de testosterona superiores a 10.3 nmol/l (2.97 ng/ml) tras test de hCG y un pico de LH tras estímulo con un análogo de GnRH mayor de 14.7 UI/L, todas ellas realizadas tras una primación previa con testosterona, permiten mejorar el poder discriminatorio entre RCCP e HH⁽⁷⁰⁾.

En definitiva, no existe ninguna prueba que permita distinguir con certeza un RCCP de un HH. La prueba de oro es la observación clínica con la constatación de un desarrollo puberal completo a los 18 años (RCCP) frente a un desarrollo ausente (HH severo) o incompleto (HH parcial). Sin embargo, la opción de “esperar y ver” no es posible ya que los pacientes exigen un diagnóstico precoz para en ocasiones recibir un tratamiento⁽⁷¹⁾.

Diagnóstico diferencial con el déficit de GH

El RCCP cuando se acompaña de talla baja e hipocrecimiento, en ausencia de enfermedad crónica, obliga a realizar un diagnóstico diferencial con el déficit de GH. Ello es especialmente difícil y se fundamenta sobre todo en la auxología y el grado de retraso de la talla para su talla genética y en el estudio del patrón de crecimiento que debe ser interpretado acorde a su ritmo madurativo y a la edad ósea y con estándares de referencia adecuados. Para diferenciar estas dos situaciones se ha propuesto clásicamente realizar un estudio del eje GH-IGF tras una tanda corta de esteroides sexuales (test tras primación) pero al no existir criterios de normalidad para interpretar los resultados su utilización genera controversias y no existe una opinión uniforme al respecto.

Los estudios que apoyan su utilización tienen poca evidencia ya que el grupo de pacientes analizado es bajo y los pacientes incluidos tienen características diferentes en cuanto a edad cronológica, auxología y desarrollo puberal. Existen autores que encuentran una alta tasa de normalización cuando se realizan los test de estimulación de GH tras primación con esteroides y demuestran un incremento del pico máximo de GH⁽⁷²⁻⁷⁵⁾ lo que indicaría que la primación reduciría el número de falsos positivos diagnosticados como déficits de GH. Por el contrario, otros estudios no

encuentran los mismos resultados y el porcentaje de pacientes con respuestas insuficientes en los test de estimulación se semeja independientemente de haber sido realizados con o sin primación⁽⁷⁶⁾. Otros autores argumentan que la primación es un estímulo artificial que produce una normalización transitoria y no permanente de la secreción de GH. En relación a la evolución a largo plazo, existen estudios que indican que los pacientes diagnosticados como hiposecretores de GH pero que tienen una respuesta normal de GH tras la primación y no reciben tratamiento alcanzan una talla adulta acorde a su talla genética⁽⁷⁷⁾. La ausencia de series amplias y homogéneas en cuanto a las características de los pacientes explicaría que solamente el 30-40% de los pediatras endocrinos utilicen la primación con esteroides antes de estudiar la secreción de GH. En cualquier caso es una prueba que puede ayudar a diferenciar estas dos condiciones clínicas y que debe ser realizada e interpretada de manera individualizada⁽⁷⁸⁻⁸⁰⁾.

Tratamiento

El RCCP no suele requerir tratamiento, salvo que exista una afectación psicológica importante, y bastará con tranquilizar a la familia y al paciente. En la gran mayoría de casos únicamente será necesario informar al adolescente y a la familia la situación, explicarle la benignidad y transitoriedad del proceso y hacer un seguimiento clínico para comprobar un desarrollo puberal normal. Aquellos casos en los que exista afectación psicológica y repercusiones emocionales (menor autoestima, fracaso escolar) y sociales (aislamiento) serán candidatos a un tratamiento hormonal.

En el varón se administra dosis bajas de ésteres de testosterona en forma de preparados depot (50 mgr/mes intramuscular en forma de cipionato) a partir de los 14 años de edad cronológica, o 12 años de edad ósea, durante un periodo de 3-6 meses. La testosterona estimula el crecimiento sin acelerar la edad ósea ni comprometer la talla adulta, induce la aparición de caracteres sexuales secundarios y como a dosis bajas no se inhiben las gonadotropinas se favorece el desarrollo puberal. No se considera necesario iniciar el tratamiento por debajo de esa edad por el riesgo de acelerar la edad ósea y afectar a la talla adulta y muchos autores consideran una edad ósea mínima de 10.5 años ya que por debajo de esa edad existe el riesgo de aceleración inadecuada de la maduración ósea. El primer ciclo de tratamiento debe ir seguido de un periodo de observación clínica (6 meses) y si es necesario se puede repetir la administración en forma de un segundo ciclo a una dosis superior de 100 mgr/mes; si tras ello no se produce un inicio del desarrollo puberal es muy posible que se trate de un HH. Habitualmente el tratamiento se interrumpe cuando se alcanza un volumen testicular de 6-8 ml. Es importante destacar que no existe un protocolo único y se describen diferentes pautas. El tratamiento con preparados

intramusculares de ésteres de testosterona tiene la desventaja de la tolerancia y el cumplimiento, además de la fluctuación de los niveles de testosterona y sus metabolitos en sangre y es por ello que se han realizado ensayos con preparados transdérmicos, en forma de parches o gel, o por vía oral^(81,82). El uso de testosterona en gel transdérmico (10 mgr/día al 2%) ha mostrado una eficacia similar a la terapia convencional por vía intramuscular⁽⁸³⁾ a nivel de ensayo clínico. Una posible ventaja de los preparados transdérmicos es que los niveles de testosterona que se alcanzan son más estables y además de evitar el metabolismo hepático y la posible hepatotoxicidad. Otros protocolos utilizados en el pasado incluían el uso de oxandrolona a dosis de 1.25-2.5 mg/día pero ha quedado en desuso. La utilización de los inhibidores de aromataza de nueva generación (letrozole) permanece en investigación habiéndose publicado estudios prometedores^(84,85). En la mujer es menos frecuente su indicación y se aconsejarían dosis bajas de estrógenos a partir de los 13 años de edad cronológica u 11 años de edad ósea. Se utiliza 17 beta estradiol (vía oral 5.5 mcgr/kg/día ó preferiblemente vía transdérmica 3.1 - 6.2 mcgr/kg/día) durante un periodo de 3-6 meses para ir aumentando en ciclos sucesivos si es necesario. Se prefiere el 17 b estradiol al etinilestradiol ya que produce menor disminución de los niveles de IGF-I, tiene menor riesgo de efectos tromboticos y supone el principio activo fisiológico^(86,87).

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación con este artículo.

Referencias Bibliográficas

- Ojeda S, Lomniczi A. Puberty in 2013: unravelling the mystery of puberty. *Nat Rev Endocrinol*. 2014; 10 (2): 67-69.
- Soriano-Guillén L. Pubertad normal y variantes. *Pediatr Integral* 2015; 19 (6): 380-388.
- Ferrández Longás A, Baguer L, Labarta JI, Labena C, Mayayo E, Puga B, et al. Longitudinal study of normal spanish children from birth to adulthood: anthropometric, puberty, radiological and intellectual data. *Ped Endocrinol Rev* 2005; 2 (suppl 4): 425-462.
- Ferrández A, Carrascosa A, Audí L, Baguer L, Rueda C, Bosch-Castañe J, et al. Longitudinal pubertal growth according to age at pubertal growth spurt onset: data from a spanish study including 458 children (223 boys and 235 girls). *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2009; 22 (8): 715-726.
- Parent AS, Teilmann 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 alter migration. *Endocr Rev.* 2003; 24: 668-93.
6. Pozo Román J, Muñoz Calvo MT. Pubertad precoz y retraso puberal. *Pediatr Integral.* 2015; 19 (6): 389-410.
7. Dye AM, Nelson GB, Diaz-Thomas A. Delayed puberty. *Pediatr Ann.* 2018; 47 (1): e16-e22.
8. Lawaetz JG, Hagen CP, Mieritz MG, Blomberg Jensen M, Petersen JH, Juul A. Evaluation of 451 Danish boys with delayed puberty: diagnostic use of a new puberty nomogram and effects of oral testosterone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 1376-1385.
9. Lindhardt M, Johansen CP, Hagen MG, Mieritz DO, Wolthers C, Heuck JH, et al. Pubertal progression and reproductive hormones in healthy girls with transient thelarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 1001-1008.
10. Raivio T, Miettinen PJ. Constitutional delay of growth versus congenital hypogonadotropic hypogonadism: genetics, management and updates. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019. doi: [10.1016/j.beem.2019.101316](https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101316).
11. Sedlmeyer IL, Palmert MR. Delayed puberty: analysis of a large case series from an academic center. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1613-1620.
12. Varimo T, Miettinen PJ, Käänsköski J, Raivio T, Hero M. Congenital hypogonadotropic hypogonadism, functional hypogonadism or constitutional delay of growth and puberty ?. An analysis of a large patient series from a single tertiary center. *Hum Reprod* 2017; 32 (1): 147-153.
13. Wehkalampi K, Widen E, Laine T, Palotie A, Dunkel L. Pattern of inheritance of constitutional delay of growth and puberty in families of adolescent girls and boys referred to specialist pediatric care. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 March; 93 (3): 723-28.
14. Sedlmeyer IL, Hirschhorn JN, Palmert MR. Pedigree analysis of constitutional delay of growth and maturation: determination of familial aggregation and inheritance patterns. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5581-5586.
15. Day FR, Thompson DJ, Helgason H, Chasman DI, Finucane H, Sulem P, et al. Genomic analysis identify hundreds of variants associated with age at menarche and support a role for puberty timing in cancer risk *Nature Genetics* 2017; 49: 834-841.
16. Zhu J, Choa REY, Guo MH, Plummer L, Buck C, Palmert MR, Hirschhorn JN, Seminara SE, Chan YM. A shared genetic basis of self-limited delayed puberty and idiopathic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: E646-E654.
17. Cassatella D, Howard SR, Acierno JS, Xu C, Papadakis GE, Santoni FA, et al. Congenital hypogonadotropic hypogonadism and constitutional delay of growth and puberty have distinct genetic architectures. *Eur J Endocrinol.* 2018; 178: 377-388.
18. Lin L, Conway GS, Hill NR, Dattani MT, Hindmarsh PC, Achermann JC. A homozygous R262Q mutation in the gonadotropin-releasing hormone receptor presenting as constitutional delay of growth and puberty with subsequent borderline oligospermia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 5117-5121.
19. Pitteloud N, Meysing A, Quinton R, Acierno Jr JS, Dwyer AA, Plummer L, et al. Mutations in fibroblast growth factor receptor 1 cause Kallmann syndrome with a wide spectrum of reproductive phenotypes. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 254-255: 60-69.
20. Howard SR. Genetic regulation in pubertal delay. *J Mol Endocrinol* 2019; 63: R37-R49.
21. Howard SR. The genetic basis of delayed puberty. *Front Endocrinol* 2019. doi: [10.3389/fendo.2019.00423](https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00423).
22. Howard SR, Guasti L, Ruiz-Babot G, Mancini A, David A, Storr HL, et al. IGSF10 mutations dysregulate gonadotropin-releasing hormone neuronal migration resulting in delayed puberty. *EMBO Mol Med* 2016; 8: 626-642.
23. Festa A, Umamo GR, Del Giudice EM, Grandone A. Genetic evaluation of patients with delayed puberty and congenital hypogonadotropic hypogonadism: is it worthy of consideration ?. *Front Endocrinol* 2020; doi: [10.3389/fendo.2020.00253](https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00253).
24. Howard SR, Oleari R, Poliandri A, Chantzara V, Fantin A, Ruiz-Babot G, et al. HS6ST1 insufficiency causes self-limited delayed puberty in contrast with other GnRH deficiency genes. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 3420-3429.
25. Tornberg J, Sykiotis GP, Keefe K, Plummer L, Hoang X, Hall JE, et al. Heparan sulfate 6-O-sulfotransferase 1, a gene involved in extracellular sugar modifications, is mutated in patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 11524-11529.
26. Howard SR, Guasti L, Ruiz-Babot G, Mancini A, David A, Storr HL, et al. IGSF10 mutations dysregulate gonadotropin-releasing hormone neuronal migration resulting in delayed puberty. *EMBO Mol Med* 2016; 8: 626-642.

27. Ghrelin and growth. Perchard R, Clayton PE. *Endocr Dev* 2017; 32: 74-86.
28. Xu C, Messina A, Somm E, Miraoui H, Kinnunen T, Acierno J Jr, et al. KLB, encoding b-klotho, is mutated in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *EMBO Mol Med* 2017; 9: 1379-1397.
29. Mancini A, Howard SR, Cabrera CP, Barnes ME, David A, Wehkalampi K, et al. EAP1 regulation of GnRH promoter activity is important for human pubertal timing. *Hum Mol Genet* 2019; 28: 1357-1368.
30. Mayayo E, Labarta JI, Sinués B, Ferrández A. Pubertad retrasada. Hipogonadismos. En: *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. Pombo M, (4ª ed.) Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2009; 524-550.
31. Howard SR, Dunkel L. Delayed puberty: phenotypic diversity, molecular genetic mechanisms, and recent discoveries. *Endocr Rev*. 2019; 40: 1285-1317.
32. Reinehr T, Hoffmann E, Rothermel J, Lehrian TJ, Binder G. Characteristics dynamics of height and weight in preschool boys with constitutional delay of growth and puberty or hypogonadotropic hypogonadism. *Clin Endocrinol* 2019; 91: 424-431.
33. Zhu Y, Chan YM. Adult consequences of self-limited delayed puberty. *Pediatrics*. 2017; 139: e20163177.
34. Poyrazoglu S, Günöz H, Darendeliler F, Saka N, Bundak R, Bas F. Constitutional delay of growth and puberty: from presentation to final height. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18: 171-179.
35. Wehkalampi K, Pääkkilä K, Laine T, Dunkel L. Adult height in girls with delayed pubertal growth. *Horm Res Pediatr* 2011; 76: 130-135.
36. Rohani F, Alai MR, Moradi S, Amirkashani D. Evaluation of near final height in boys with constitutional delay of growth and puberty. *Endocrine Connections* 2018; 7: 456-459.
37. Albanese A, Stanhope R. Predictive factors in the determination of final height in boys with constitutional delay of growth and puberty. *J Pediatr* 1995; 126: 545-550.
38. Wehkalampi K, Vangonen K, Laine T, Dunkel L. Progressive reduction of relative height in childhood predicts adult stature below target height in boys with constitutional delay of growth and puberty. *Horm Res* 2007; 68: 99-104.
39. Butenandt O. Constitutional and non-constitutional delay of growth and puberty. *Pediatr Endocr Rev* 2017; 15 (2): 132-135.
40. Butenandt O, Bechtold S, Meidert A. Final height in patients with constitutional delay of growth and development from tall statured patients. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18: 165-169.
41. Kindblom JM, Lorentzon M, Norjavaara E, et al. Pubertal timing predicts previous fractures and BMD in young adult men: the GOOD study. *J Bone Miner Res* 2006; 21 (5): 790-795.
42. Chevalley T, Bonjour JP, Ferrari S, Rizzoli R. The influence of pubertal timing on bone mass acquisition: a predetermined trajectory detectable five years before menarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (9): 3424-3431.
43. Cousminer DL, Mitchell JA, Chesi A, Roy SM, Kalkwarf HJ, Lappe JM, et al. Genetically determined later puberty impacts lowered bone mineral density in childhood and adulthood. *J Bone Miner Res* 2018; 33 (3): 430-436.
44. Zhang Q, Greenbaum J, Zhang WD, Sun CQ, Deng HW. Age at menarche and osteoporosis: a Mendelian randomization study. *Bone* 2018; 117: 91-97.
45. Silman AJ. Risk factors for Colles fracture in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study. *Osteoporosis Int* 2003; 14 (3): 213-218.
46. Galvao TF, Silva MT, Zimmermann IR, Souza KM, Martins SS, Pereira MG. Pubertal timing in girls and depression: a systematic review. *J Affect Disord* 2014; 155: 13-19.
47. Maule M, Malavassi JL, Richiardi L. Age at puberty and risk of testicular cancer: a meta-analysis. *Int J Androl* 2012; 35 (6): 828-834.
48. Schnabel RB. Is it all determined at menarche?. *Circulation* 2015; 131: 278-229.
49. Canoy D, Beral V, Balkwill A, Wright FL, Kroll ME, Reeves GK, et al. Age at menarche and risks of coronary heart and other vascular diseases in a large UK cohort. *Circulation* 2015; 131: 237-244.
50. Perry JR, Day F, Elks CE, Sulem P, Thompson DJ, Ferreira J, et al. Parent of specific allelic associations among 106 genomic loci and age at menarche. *Nature* 2014; 514: 92-97.
51. Chan YM, Feld A, Jonsdottir-Lewis E. Effects of the timing of sex-steroid exposure in adolescence on adult health outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104: 4578-4586.
52. Wei C, Crowne EC. Recent advances in the understanding and management of delayed puberty. *Arch Dis Child*. 2016; 101: 481-488.

53. Harrington J, Palmert MR. Distinguishing constitutional delay of growth and puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism: critical appraisal of available tests. *Harrington J, Palmert MR. J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 3056-67.
54. Grinspon RP, Ropelato G, Gottlieb S, Keselman A, Martínez A, et al. Basal follicle-stimulating hormone and peak gonadotropin levels after gonadotropin-releasing hormone infusion show high diagnostic accuracy in boys with suspicion of hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 2811-2818.
55. Labarta Aizpún JI, Ferrer Lozano M, de Arriba Muñoz A, Vara Callau M. Retraso puberal. *Pediatr Integral* 2020; 24 (4): 191-207.
56. Bollino A, Cangiano B, Goggi G, Federici S, Diminuco P, Giovanelli L, et al. Pubertal delay: the challenge of a timely differential diagnosis between congenital hypogonadotropic hypogonadism and constitutional delay of growth and puberty. *Minerva Pediatr* 2020; 72 (4): 278-287.
57. Resende EA, Lara BH, Reis JD, Ferreira BP, Pereira GA, Borges MF. Assessment of basal and gonadotropin-releasing hormone-stimulated gonadotropins by immunochemiluminometric and immunofluorometric assays in normal children. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1424-1429.
58. Young J, Xu C, Papadakis GE, Acierno JS, Maione L, Hietamaki J, et al. Clinical management of congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Endocr Rev.* 2019; 40: 669-710.
59. Albitbol L, Zborovski S, Palmert MR. Evaluation of delayed puberty: what diagnostic tests should be performed in the seemingly otherwise well adolescent?. *Arch Dis Child.* 2016; 101: 767-771.
60. Segal TY, Mehta A, Anazodo A, Hindmarsch PC, Dattani MT. Role of GnRH and hCG stimulation test in differentiating patients with hypogonadotropic hypogonadism from those with constitutional delay of growth and puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Mar 94(3): 780-785.
61. Coutant R, Biette-Demeneix E, Bouvattier C. Baseline inhibin B and anti-Müllerian hormone measurements for diagnosis of hypogonadotropic hypogonadism in boys with delayed puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Dec; 95(12): 5225-32.
62. Binder G, Schweizer R, Blumenstock G, Braun R. Inhibin B plus LH vs GnRH agonist test for distinguishing constitutional delay of growth and puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism in boys. *Clin Endocrinol.* 2015; 82: 100-105.
63. Mosbah H, Bouvattier C, Maione L, Trabado S, De Filippo G, Cartes A, et al. GnRH stimulation testing and serum inhibin B in males: insufficient specificity for discriminating between congenital hypogonadotropic hypogonadism from constitutional delay of growth and puberty. *Hum Reprod* 2020; doi: 10.1093/humrep/deaa185.
64. Gao Y, Du Q, Liu L, Liao Z. Serum inhibin B for differentiating between congenital hypogonadotropic hypogonadism and constitutional delay of growth and puberty: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2020; doi.org/10.1007/s12020-020-02582-0.
65. Rohayem J, Nieschlag E, Kliesch S, Zitzmann M. Inhibin B, AMH but not INSL3, IGF1 or DHEAs support differentiation between constitutional delay of growth and puberty and hypogonadotropic hypogonadism. *Andrology* 2015; 3: 882-887.
66. Chan YM, Lippincott MF, Barroso PS, Alleyn C, Brodsky J, Granados H, et al. Using kisspeptin to predict pubertal outcomes for youth with pubertal delay. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: e2717-e2725.
67. Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, de Roux N, Dodé C, Dunkel L, et al. European consensus statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2015; 11: 547-564.
68. Johansen ML, Anand-Ivell R, Mouritsen A, Hagen CP, Mieritz MG, Soeborg T, et al. Serum levels of insulin-like factor 3, anti-Müllerian hormone, inhibin B, and testosterone during pubertal transition in healthy boys: a longitudinal pilot study. *Reproduction* 2014; 147: 529-535.
69. Galazzi E, Persani LG. Differential diagnosis between constitutional delay of growth and puberty, idiopathic growth hormone deficiency and congenital hypogonadotropic hypogonadism: a clinical challenge for the pediatric endocrinologist. *Minerva Endocrinol* 2020; 45: 354-375.
70. Sukumar SP, Bhansali A, Sachdeva M, Ahuja CK, Gorski U, Jarial KDS, et al. Diagnostic utility of testosterone priming prior to dynamic tests to differentiate constitutional delay in puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism. *Clin Endocrinol* 2017; 86: 717-724.
71. Persani L, Bonomi M, Cools M, Dattani M, Dunkel L, Gravholt CH, Juul A. ENDO-ERN expert opinion on the differential diagnosis of pubertal delay. *Endocrine* 2020; doi.org/10.1007/s12020-021-02626-Z.
72. Marin G, Domené H, Barnes KM, Blackwell BJ, Cassorla F, Cutler GB Jr. The effects of estrogen priming and puberty on the growth hormone response to

- standardized treadmill exercise and arginine-insulin in normal girls and boys. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79 (2): 537-541.
73. Martínez AS, Domené H, Ropelato MG, Jasper HG, Pennisi PA, Escobar ME, Heinrich JJ. Estrogen priming effect on growth hormone (GH) provocative test: a useful tool for the diagnosis of GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (11): 4168-4172.
74. Molina S, Paoli M, Camacho N, Arata-Bellabarba G, Lanes R. Is testosterone and estrogen priming prior to clonidine useful in the evaluation of the growth hormone status of short peripubertal children ?. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008; 21(3): 257-266.
75. Müller G, Keller A, Reich A, Hoepffner W, Kratzsch J, Buckler JM, Kiess W, Keller E. Priming with testosterone enhances stimulated growth hormone secretion in boys with delayed puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17(1): 77-83.
76. Soliman A, Adel A, Sabt A, Elbukhari E, Ahmed H, De Sanctis V. Does priming with sex steroids improve the diagnosis of normal growth hormone secretion in short children ?. *Indian J Endocrinol Metab* 2014; 18 (suppl 1): S80-83.
77. Gon EN, Kandemir N, Ozon A, Alikasifoglu A. Final heights of boys with normal growth hormone responses to provocative tests following priming. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008; 21(10): 963-971.
78. Grimberg A, DiVall S, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, et al. Guidelines for growth hormone and insulin-like growth factor-I treatment in children and adolescents: growth hormone deficiency, idiopathic short stature and primary insulin-like growth factor-I deficiency. *Horm Res Pediatr* 2016; 86: 361-397.
79. Collett-Solberg P, Ambler G, Backeljauw P, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski MCS, et al. Diagnosis, genetics and therapy of short stature in children: a Growth Hormone Research Society international perspective. *Horm Res Pediatr* 2019; 92: 1-14.
80. Murray PG, Dattani MT, Clayton PE. Controversies in the diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. *Arch Dis Child* 2016; 101: 96-100.
81. Mason KA, Schoelwer MJ, Rogol AD. Androgens during infancy, childhood and adolescence: physiology and use in clinical practice. *Endocr Rev* 2020; 41: 421-456.
82. Vogiatzi M, Tursi JP, Jaffe JS, Hobson S, Rogol AD. Testosterone use in adolescents males: current practice and unmet needs. *J Endocr Soc* 2021; 5 (1): 1-14.
83. Chioma L, Papucci G, Fintini D, Cappa M. Use of testosterone gel compared to intramuscular formulation for puberty induction in males with constitutional delay of growth and puberty: a preliminary study. *J Endocrinol Invest* 2018; 41: 259-263.
84. Varimo T, Huopio H, Kariola L, Tenhola S, Voutilainen R, Toppari J, et al. Letrozole versus testosterone for promotion of endogenous puberty in boys with constitutional delay of growth and puberty: a randomised controlled trial phase 3 trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019. doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30377-8.
85. Salehpour S, Alipour P, Razzaghy-Azar M, Ardehripour L, Shamshiri A, Monfared MF, et al. A double-blind, placebo-controlled comparison of letrozole to oxandrolone effects upon growth and puberty of children with constitutional delay of puberty and idiopathic short stature. *Horm Res Pediatr* 2010; 74 (6): 428-435.
86. Dunkel L, Quinton R. Induction of puberty. *Eur J Endocrinol*. 2014; 170: R229-R239.
87. Matthews D, Bath L, Högler W, Mason A, Smyth A, Skae M. Hormone supplementation for pubertal induction in girls. *Arch Dis Child*. 2017; 102 (10): 975-980.