



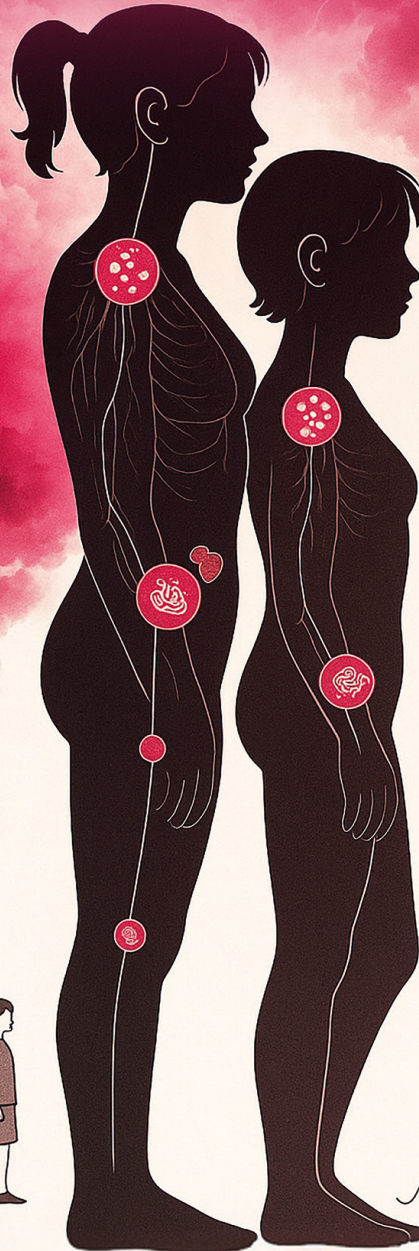
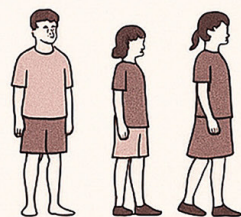
JORNADA de AVANCES en PUBERTAD

27 de marzo de 2026

MADRID
HOTEL RAFAEL ATOCHA

ORGANIZA
Grupo de Pubertad de la

SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE
ENDOCRINOLOGÍA
PEDIÁTRICA



JUNTA DIRECTIVA DE LA SEEP

Presidencia

Marta Ramón Krauel

Secretaría general

María Aránzazu Escribano Muñoz

Tesorería

Enrique Palomo Atance

Vocales

Gema Grau Bolado

Constanza Navarro Moreno

Jacobo Pérez Sánchez

SECRETARÍA TÉCNICA

C/ Castelló, 128 7ª Planta. 28006 Madrid

Tel. +34 913 836 000. E-mail: seep@seep.es

Para más información y actualizaciones, ver <https://www.seep.es>.

COMITÉ EDITORIAL

Directora

Lidia Castro-Feijóo

Directores asociados

Laura Audí Parera

Diego De Sotto Esteban

Concepción Fernández-Ramos

José M^a Gómez Vida

Gema Grau Bolado

Alfonso Lechuga Sancho

Leandro Soriano Guillén

COMITÉ CIENTÍFICO Y ORGANIZADOR - GRUPO DE PUBERTAD DE LA SEEP

Coordinadores

Jesús Argente Oliver

Leandro Soriano Guillén

Lidia Castro Feijóo

Raquel Corripio Collado

Rafael Espino Aguilar

Francisco Javier Herrero Espinet

José Ignacio Labarta Aizpún

Amaia Vela Desojo

Paula Sol Ventura Wichner

Revista Española
Endocrinología Pediátrica.



evidence
Knowledge in Health

Passatge Ferrer i Vidal, 8
08005 Barcelona
Caléndula 93
Complejo Miniparc III, Edificio K
28109 Alcobendas · Madrid
Viale Abruzzi 13/a
20131 Milano
Edifício Premium Espaço Al.
Fernão Lopes, nº 16ª - 7º andar,
escritório 1
1495-190 Miraflores · Lisboa

- ISSN: 2013-7788
- Publicación autorizada como soporte válido: 0336E/8590/2010

Publicación en línea [Internet]

<https://www.endocrinologiapediatrica.org>

Normas de publicación

<https://www.endocrinologiapediatrica.org>

Contacto

soporte.revista@seep.es

sumario



Revista Española de
Endocrinología Pediátrica

Volumen 17
Suplemento 1

EDITORIAL

- Bienvenida a las II Jornadas de Avances en Pubertad 1
Jesús Argente y Leandro Soriano

INVESTIGACIÓN TRANSLACIONAL EN PUBERTAD

- Influencia del estado nutricional sobre el desarrollo puberal 2
Influence of Nutritional Status on Pubertal Maturation
Manuel Tena-Sempere
- Update on secular trend in timing of normal puberty 9
Tendencias seculares en el ritmo de la pubertad normal
Charlotte Ehlers Thomsen, María Bentz Damholt, Stine A Holmboe, Anders Juul
- Avances en las bases moleculares de la pubertad precoz central 10
Breakthroughs in the molecular bases of central precocious puberty
Leandro Soriano Guillén, Jesús Argente Oliver
- Molecular Advances in the Diagnosis of Delayed Puberty 15
Avances Moleculares en el Diagnóstico de la Pubertad Retrasada
Sasha Howard

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

- Imagen en el diagnóstico de la pubertad precoz 19
Imaging in the diagnosis of precocious puberty
Lidia Castro Feijóo, José María Iglesias Meleiro, Roberto Tejera Pérez, Paloma Cabanas Rodríguez
- Diferentes tratamientos para un mismo objetivo: inducir la pubertad 28
Different treatments for the same objective: inducing puberty
Marta Toledo Amor, Francisco Javier Mejorado Molano, Leandro Soriano Guillén
- Análogos de la hormona liberadora de gonadotropina: tipos y administración 36
Gonadotropin-releasing hormone Analogues: Types and Administration
Francisco Javier Herrero Espinet, José María Mengibar Garrido, Laura Escolà Morales
- Pubertad precoz periférica de origen congénito: opciones terapéuticas 46
Peripheral precocious puberty of congenital origin: therapeutic options
José Ignacio Labarta Aizpún, José Andrés Martínez García

CASOS CLÍNICOS INTERACTIVOS

- Pubertad precoz 57
- Pubertad retrasada 57

PROGRAMA

- II Jornada de Avances en Pubertad de la FSEEP/SEEP 58

Bienvenida a las II Jornadas de Avances en Pubertad

Como coordinadores de estas II Jornadas de Avances en Pubertad, organizadas por el Grupo de Pubertad de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, nos complace presentar este suplemento especial que recoge los resúmenes de las charlas del encuentro que se celebrará el próximo 27 de marzo de 2026 en Madrid. Nuestra vocación es clara: ofrecer a residentes de pediatría, pediatras y pediatras endocrinólogos una actualización rigurosa sobre los avances más recientes en pubertad y alineada con los desafíos clínicos actuales.

El bloque de investigación traslacional abre este número analizando los determinantes biológicos y ambientales del tempo puberal. El profesor Manuel Tena-Sempere detallará la influencia del estado nutricional sobre el desarrollo puberal. A continuación, el profesor Anders Juul presentará los datos más recientes sobre la tendencia secular del inicio de la pubertad en las últimas décadas. Seguidamente, el profesor Jesús Argente y la profesora Sasha Howard mostrarán los avances moleculares en el diagnóstico de la pubertad precoz central y retrasada, presentando diferentes estrategias diagnósticas para cada una de estas patologías.

En el área de diagnóstico y tratamiento, la Dra. Lidia Castro Feijóo repasará el valor actual de la imagen diagnóstica. El profesor Leandro Soriano Guillén comentará las diferentes estrategias existentes para la inducción puberal personalizada. Por otra parte, el Dr. Francisco Javier Herrero Espinet presentará los distintos análogos de hormona liberadora de gonadotropinas y sus indicaciones. Finalmente, el profesor José Ignacio Labarta analizará las alternativas terapéuticas en la pubertad precoz periférica de origen congénito.

Estas jornadas concluirán con la presentación de diversos casos clínicos representativos de la patología puberal. La metodología de presentación de estos casos pretende ser interactiva, bajo la moderación de las doctoras Raquel Corripio y Paula Sol Ventura. Mediante la exposición de estos casos se pretende trasladar la evidencia científica a la toma de decisiones en escenarios reales.

Confiamos en que este monográfico sea una herramienta de consulta en patología puberal, con el propósito de contribuir al cuidado de nuestros pacientes.

Jesús Argente y Leandro Soriano

Coordinadores de la II Jornada de Avances en Pubertad

Influencia del estado nutricional sobre el desarrollo puberal

Influence of Nutritional Status on Pubertal Maturation

Manuel Tena-Sempere

Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universidad de Córdoba, 14004 Córdoba; Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), 14004 Córdoba; Hospital Universitario Reina Sofía, 14004 Córdoba; CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición, Instituto de Salud Carlos III, 14004 Córdoba, España

Palabras clave: Pubertad, Hipotálamo, GnRH, Kiss1, Kisspeptinas, Leptina, Metabolismo, Obesidad

Key words: Puberty, Hypothalamus, GnRH, Kiss1, Kisspeptins, Leptin, Metabolism, Obesity

Resumen

La pubertad es un fenómeno clave en la vida de cualquier individuo durante el que se adquiere la madurez somática y sexual, y se alcanza la capacidad reproductiva. En gran medida, la pubertad es el resultado de la activación de los centros cerebrales que controlan el eje reproductivo, con un papel especialmente relevante del hipotálamo, que es un nodo esencial en la maduración puberal y su regulación por diversas señales, incluyendo los factores nutricionales y metabólicos. De hecho, el estado nutricional del organismo desempeña un papel clave en la modulación de la pubertad, de tal manera que sus alteraciones, desde la malnutrición a la obesidad de inicio temprano, pueden tener un profundo impacto sobre la edad puberal. Nuestra comprensión de los circuitos hipotalámicos que controlan la pubertad se ha incrementado notablemente en los últimos años, especialmente con la identificación del papel de las neuronas Kiss1, productoras de kisspeptinas, como principales activadores de las neuronas GnRH hipotalámicas, y con ello de la

pubertad. Estas neuronas Kiss1 parecen desempeñar un papel esencial en la regulación metabólica de la pubertad y actúan como estación de relevo para el control de la maduración puberal por el estado nutricional del organismo. En esta minirevisión se ofrece un resumen de los últimos avances en nuestro conocimiento de los mecanismos hipotalámicos de control de la pubertad, con especial atención al papel de neuronas Kiss1, y su modulación por factores metabólicos y nutricionales, particularmente en el contexto de condiciones de subnutrición y obesidad de inicio temprano.

Introducción: bases neurohormonales de la pubertad

La pubertad es un evento clave en la vida de cualquier individuo, que supone la culminación de toda una secuencia de procesos madurativos que se inician durante la vida intrauterina y que se extienden durante el período infantil y la adolescencia. Durante la pubertad no solo se alcanzan la madurez sexual y la capacidad reproductiva, sino que se completan importantes cambios somáticos (incluyendo el acelerón del crecimiento) y psicológicos, que conducen a la definición global del fenotipo adulto^(1,2). Este complejo proceso madurativo está sometido a un control muy preciso por parte de una gran variedad de factores, desde genéticos a ambientales, que determinan que la pubertad tenga lugar dentro de unos rangos etarios bien definidos en humanos y modelos animales, que pueden ser monitorizados mediante una serie de indicadores fenotípicos, que en caso de niños y niñas permiten la evaluación del estado de maduración puberal a través de los estadios de Tanner.

Correspondencia:

Manuel Tena-Sempere
Department of Cell Biology, Physiology & Immunology
Faculty of Medicine, University of Córdoba
Avda. Menéndez Pidal s/n. 14004 Córdoba, Spain
ORCID #: <https://orcid.org/0000-0002-4741-5567>
E-mail: fi1tesem@uco.es

Sólidas evidencias experimentales y clínicas indican que, en gran medida, el control preciso de la pubertad se produce a través de circuitos cerebrales, de entre los que el hipotálamo desempeña un papel clave. El hipotálamo es una estructura de primer nivel en el control de funciones vegetativas, desde el crecimiento a la reproducción, la temperatura corporal y el metabolismo⁽³⁾, que funciona como centro de integración principal en la regulación precisa de la maduración puberal. En el ámbito reproductivo, el hipotálamo constituye el elemento jerárquico superior del llamado eje hipotalámico-hipófiso-gonadal, cuya activación completa durante la pubertad es responsable de la adquisición de la capacidad reproductiva durante esta etapa madurativa⁽⁴⁾. A nivel hipotalámico, el elemento efector de este eje neuroendocrino son las neuronas productoras de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), que es el neuropéptido responsable de la estimulación de la liberación de gonadotropinas hipofisarias, la hormona luteinizante y la hormona foliculoestimulante, que, a su vez, estimulan el crecimiento y la función de las gónadas. El papel de las neuronas GnRH es clave en la maduración puberal y la función reproductiva, como lo demuestra el hecho de que mutaciones inactivantes de GnRH o su receptor producen ausencia de pubertad e infertilidad (hipogonadismo) de origen central. Sin embargo, sólidas evidencias experimentales sugieren que las neuronas GnRH carecen de muchos de los mecanismos sensores de los principales reguladores de la pubertad (como los propios estrógenos o la hormona de origen adiposo, leptina), lo que apunta a que el control preciso de esta población neuronal se produce a través de mecanismos situados por encima de las neuronas GnRH, que contribuyen así a la transmisión de los efectos reguladores de diversos factores, que incluyen las señales nutricionales y el estado metabólico del organismo⁽⁵⁾.

Papel de las neuronas Kiss1 en el control de la pubertad

Un avance sustancial en nuestro conocimiento de los mecanismos centrales de control de la pubertad se produjo a finales de 2003, momento en el que se identificó que mutaciones inactivantes en humanos de un receptor, denominado GPR54, se asociaban a ausencia de pubertad e hipogonadismo central^(6,7). Este es el receptor de una familia de ligandos, denominados kisspeptinas, codificados por el gen *Kiss1*, que se identificaron inicialmente como supresores de metástasis en ciertos tumores, pero que hasta esa fecha no se habían relacionado con el control reproductivo. Estos hallazgos clínicos se asociaron a otros en modelos de ratón, que confirmaron que la eliminación genética de *Gpr54* se asocia a falta de maduración puberal y fallo repro-

ductor, lo que demostró de manera concluyente un papel esencial de la señalización de kisspeptinas en el control de la pubertad y el eje hipotalámico-hipófiso-gonadal⁽⁷⁾. A partir de esas observaciones, toda una serie de evidencias clínicas y experimentales, acumuladas a lo largo de los últimos 20 años, han documentado sin lugar a dudas que las kisspeptinas constituyen un elemento esencial en el control puberal en los mamíferos, actuando primariamente como potentes activadores de las neuronas GnRH, aunque también posiblemente a través de acciones complementarias sobre otros elementos cerebrales y otros componentes del eje hipotalámico-hipófiso-gonadal^(8,9).

Las kisspeptinas son producidas principalmente por dos poblaciones de neuronas hipotalámicas, ubicada una en el núcleo arqueado (ARC), denominado área infundibular en humanos, y otra en el hipotálamo rostral, que en roedores corresponde principalmente al área anteroventral periventricular (AVPV). Estas poblaciones, Kiss1^{ARC} y Kiss1^{AVPV}, presentan características diferenciales, de forma que mientras que las neuronas Kiss1^{ARC} son abundantes en ambos sexos, las neuronas Kiss1^{AVPV} están principalmente desarrolladas en el sexo femenino, y son especialmente prominentes en roedores hembras, empleados habitualmente como especie modelo⁽⁸⁾. Otras diferencias entre estas poblaciones de neuronas Kiss1 radican en los cotransmisores que emplean y cómo responden a reguladores clave de la pubertad y la reproducción. Sobre lo primero, las neuronas Kiss1^{ARC}, pero no las Kiss1^{AVPV}, coexpresan neurocinina B, que es una señal igualmente esencial para el control puberal⁽⁵⁾. Por otro lado, mientras que los estrógenos suprimen la expresión del gen *Kiss1* en las neuronas Kiss1^{ARC}, contribuyendo así a la mediación del efecto *feedback* negativo de los esteroides gonadales sobre el eje hipotalámico-hipófiso-gonadal, estos aumentan la expresión de *Kiss1* en las neuronas Kiss1^{AVPV}, que desempeñan un papel destacado en la transmisión del *feedback* positivo del estradiol, responsable del pico preovulatorio de gonadotropinas, que actúa como desencadenante de la ovulación selectivamente en el sexo femenino⁽⁸⁾.

El papel de estas poblaciones de neuronas Kiss1 en el control puberal se ha estudiado ampliamente, principalmente en especies modelo, como roedores, ovejas y primates. Colectivamente, los datos indican que, durante la pubertad, las neuronas Kiss1 experimentan un complejo proceso madurativo que implica no solo el aumento de la expresión hipotalámica de *Kiss1*, y posiblemente de *Gpr54*, sino también un aumento de la eficiencia de señalización del receptor GPR54 en neuronas GnRH, que incrementan su respuesta a las kisspeptinas, así como del número de proyecciones de neuronas Kiss1 sobre neuronas GnRH⁽²⁾. Este proceso requie-

re la presencia de estrógenos, por lo que las kisspeptinas actuarían como un sistema de amplificación de la activación puberal, necesario para culminar una maduración puberal completa. En este proceso estarían implicadas ambas poblaciones de neuronas Kiss1, aunque la importancia relativa de una y otra es aún motivo de debate⁽²⁾. De una parte, estudios neuroanatómicos han documentado un aumento en el contenido de kisspeptinas en las neuronas Kiss1^{ARC} y Kiss1^{AVPV} durante la transición del período infantil al puberal en ratones⁽¹⁰⁾, mientras que la supresión parcial de la expresión del gen *Kiss1* condujo a un retraso puberal en ratas hembra, particularmente cuando esta supresión se produjo en las neuronas Kiss1^{AVPV}⁽¹¹⁾. En todo caso, es necesario tener en cuenta que la supresión de *Kiss1* en el ARC en este estudio fue tan solo del 32%, lo que podría ser insuficiente para poner de manifiesto el papel fisiológico de esta población neuronal. En este sentido, estudios recientes en modelos de ratón con eliminación de estas poblaciones neuronales en períodos concretos del desarrollo posnatal apuntan a un papel relevante de las neuronas Kiss1^{ARC} en el control puberal⁽¹²⁾, lo que es plenamente compatible con el papel clave de estas neuronas en la configuración del generador de pulsos GnRH⁽¹³⁾, que es esencial para la pubertad y el control reproductor.

Estado nutricional y pubertad: implicaciones para la salud a largo plazo

Aunque la edad de la pubertad está determinada en gran medida por factores genéticos, toda una serie de señales endógenas y ambientales contribuyen de manera decisiva a la regulación precisa de la edad de maduración puberal. En este sentido, cabe destacar que diversos estudios han apuntado que las alteraciones de la edad puberal, incluso dentro del rango de normalidad clínica, podrían asociarse epidemiológicamente a un mayor riesgo del desarrollo de una serie amplia de condiciones adversas para la salud en etapas posteriores a la vida⁽¹⁴⁾, e incluso una mayor tasa de mortalidad temprana en mujeres⁽¹⁵⁾. Aunque el impacto real de este fenómeno en la salud poblacional está aún por determinar, estas observaciones justifican el análisis detallado de los mecanismos y factores de regulación de la pubertad, entre los que se incluyen el estado nutricional y las señales metabólicas, que operan como uno de sus principales moduladores, propiciando el adelanto o el retraso de la edad de la pubertad en función del estado energético del organismo. En este contexto, numerosos estudios han demostrado cambios a nivel mundial, especialmente en forma de adelanto, de la edad de inicio de la pubertad, sobre todo en niñas⁽¹⁶⁾, pero posiblemente también en niños⁽¹⁷⁾. Este fenómeno, de significación incierta, se ha asociado a la prevalencia

creciente de obesidad infantil, lo que sugiere una posible asociación causal, que viene avalada igualmente por estudios en modelos preclínicos⁽¹⁸⁾.

En este sentido, diversas evidencias, tanto experimentales como clínicas, han demostrado el impacto de condiciones nutricionales extremas, desde la malnutrición hasta la obesidad de inicio temprano, sobre la edad de la pubertad^(19,20). Esta conexión no es sino el reflejo de la interacción fisiológica entre los sistemas de control del eje reproductivo y del balance energético del organismo, que permite un perfecto acoplamiento entre la capacidad para reproducirse y la disponibilidad de suficientes recursos energéticos con los que afrontar, especialmente en el sexo femenino, las demandas propias de la función reproductora (como la gestación y la lactancia). Esta conexión, que ya era recogida por el conocimiento popular desde la Antigüedad, se plasmó en una hipótesis científica a partir de los años sesenta y setenta del siglo XX, a partir primero de los trabajos de Kennedy y Mitra en roedores, y los posteriores estudios de Frisch et al en humanos, que permitieron formular la hipótesis de la masa grasa crítica como factor limitante para la maduración puberal⁽¹⁸⁾. En las últimas décadas se ha producido un avance sustancial de nuestro conocimiento de los mecanismos precisos por los que la pubertad es regulada por señales metabólicas, que en gran medida se integran en el hipotálamo, donde poblaciones neuronales implicadas en el control metabólico y reproductivo, que son sensibles a dichas señales y que están equipadas con sistemas sensores del estado energético del organismo, interaccionan entre sí para lograr un ajuste muy preciso de la edad de pubertad. Todo ello define un complejo sistema neurohormonal de control que se describirá de manera sinóptica en la siguiente sección.

Mecanismos neuroendocrinos de control metabólico de la pubertad: papel de las neuronas Kiss1

En las últimas décadas se ha demostrado que distintas hormonas esenciales en el control metabólico, como la leptina, la insulina y la grelina, desempeñan un papel relevante en la regulación puberal y su modulación por el estado nutricional del organismo⁽⁵⁾. El ejemplo más desatado es la leptina, una hormona procedente del tejido adiposo, que señala al cerebro y otros órganos la magnitud de los depósitos grasos del organismo, y que tiene un papel esencial en la maduración puberal. Así, condiciones de bajos niveles de leptina, asociados a desnutrición, o situaciones patológicas de ausencia de señalización leptina, como mutaciones inactivantes de este gen o del que codifica su receptor, LepR, se asocian a retraso o ausencia de maduración puberal. En todo caso, la leptina se considera

un factor permisivo, de tal forma que se requieren niveles mínimos de leptina para experimentar la maduración puberal y mantener la función reproductiva en la edad adulta. Por el contrario, la grelina, que es una señal orexígena cuyos niveles aumentan en condiciones de déficit energético, ejerce un efecto predominantemente inhibitorio sobre la maduración puberal⁽²⁾.

Estas hormonas ejercen sus funciones de modulación puberal actuando de forma primaria sobre el hipotálamo. Sin embargo, diversos datos apuntan a que las neuronas GnRH carecen en gran medida de receptores funcionales para dichas hormonas, lo que sugiere que deben existir circuitos que transmitan la información metabólica a las neuronas GnRH. En este contexto, distintos datos experimentales indican que las neuronas Kiss1 tienen un papel relevante en la transmisión de señales metabólicas a las neuronas GnRH. Así, se ha demostrado que bajos niveles de leptina o insulina, que se relacionan con una supresión del eje hipotalámico-hipófiso-gonadal, se asocian con una inhibición de la expresión hipotalámica de *Kiss1*. Estas observaciones han permitido formular la hipótesis de que estas señales hormonales modulan la actividad de las neuronas Kiss1, especialmente de las neuronas Kiss1^{ARC}, como una vía para controlar la función de las neuronas GnRH. Sin embargo, existe cierto debate sobre si los factores metabólicos actúan directamente sobre las neuronas Kiss1 o modulan indirectamente su función. Así, estudios en modelos genéticamente modificados, con ablación selectiva de los receptores de leptina o insulina en las neuronas Kiss1, apuntan a que los efectos de estas hormonas sobre las neuronas Kiss1 serían predominantemente indirectos y mediados por acciones primarias de estas hormonas sobre otras poblaciones neuronales, como las neuronas productoras de PACAP localizadas en el núcleo ventral premamilar, que es un centro clave en la transmisión de las acciones de la leptina⁽²¹⁾. Del mismo modo, la leptina y otras hormonas metabólicas modulan la actividad de poblaciones neuronales del ARC muy relevantes en el control del metabolismo, como las neuronas POMC y AgRP, que, a su vez, proyectan y pueden regular la actividad de las neuronas Kiss1^{ARC}⁽⁵⁾. En todo caso, no pueden excluirse ciertas acciones directas de la leptina sobre subpoblaciones de neuronas Kiss1, en las que la expresión del LepR parece aumentar tras la maduración puberal. Del mismo modo, se ha demostrado recientemente que el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) podría actuar directamente en las neuronas Kiss1 para regular la pubertad, como lo demuestra el hecho de que la eliminación del receptor de IGF-1 en estas neuronas produce un marcado retraso puberal en ratones⁽²²⁾.

Mecanismos moleculares en neuronas Kiss1 implicados en el control metabólico de la pubertad

Junto con la demostración del papel clave de las neuronas Kiss1 en la mediación de los efectos reguladores de diversas señales hormonales metabólicas sobre la pubertad y el eje hipotalámico-hipófiso-gonadal, en años recientes se han puesto de manifiesto mecanismos adicionales que permiten un ajuste muy preciso del estado nutricional del organismo y su maduración puberal, que operan en las neuronas Kiss1 o en circuitos que las regulan⁽⁵⁾. Como ejemplos muy prominentes, se ha documentado que los sensores energéticos celulares, complejo diana de rapamicina en mamíferos (mTOR) y proteína cinasa activada por AMP (AMPK), actúan de manera cooperativa y recíproca en el control metabólico de la pubertad. Así, en condiciones de exceso o suficiencia energética, se produce la activación hipotalámica del sistema mTOR, que es necesaria para la maduración puberal, de forma que condiciones de supresión de mTOR a nivel central se asocian con inhibición de la expresión de *Kiss1* y retraso puberal⁽²³⁾. Por el contrario, en situaciones de déficit energético, se produce la activación central de AMPK, que operaría como un factor supresor de las neuronas Kiss1, contribuyendo así al retraso puberal causado por subnutrición temprana. De hecho, la ablación selectiva de la señalización de AMPK en estas neuronas previene, en parte, este retraso asociado a situaciones de déficit energético⁽²⁴⁾.

Este papel regulador de AMPK sobre la pubertad es posiblemente complementario al de SIRT1, el miembro mejor caracterizado de la familia de las sirtuinas, que es activado en condiciones de balance energético negativo y que participa en multitud de adaptaciones metabólicas en diferentes tejidos. A nivel hipotalámico, se ha demostrado un papel represor de SIRT1 en la expresión de *Kiss1*, especialmente en las neuronas Kiss1^{ARC}, donde los niveles de SIRT1 aumentan en condiciones de subnutrición asociadas a retraso puberal, mientras que disminuyen en situaciones de obesidad de inicio temprano⁽²⁵⁾. De hecho, la activación genética de SIRT1 en el ARC se asocia a un retraso puberal, mientras que la interacción de SIRT1 con el promotor de *Kiss1* disminuye durante la maduración puberal, como factor permisivo para el aumento de la expresión de este gen a lo largo de la pubertad. Más aun, la activación farmacológica de SIRT1 a nivel central se asocia a retraso puberal en ratas hembra⁽²⁵⁾. Todo ello sugiere que el balance de SIRT1, especialmente en las neuronas Kiss1^{ARC}, es clave en el ajuste de la edad de la pubertad a las condiciones metabólicas del organismo.

Otros sistemas centrales implicados en el control metabólico de la pubertad incluyen los fenómenos de señalización lipídica y las acciones de ceramidas, especialmente en el contexto de la obesidad y la pubertad femenina⁽²⁶⁾. Así, se ha documentado en ratas hembra que la obesidad de inicio temprano conduce a una acumulación de ceramidas hipotalámicas, con capacidad para acelerar *per se* el inicio de la pubertad⁽²⁷⁾. Este circuito parece implicar proyecciones de neuronas Kiss1 al núcleo paraventricular del hipotálamo, donde se localiza una población de neuronas con capacidad de sintetizar *de novo* ceramidas, que se activa en condiciones de obesidad y que sería el origen de una vía de inervación directa del ovario por el sistema simpático, que desempeñaría un papel relevante en la aceleración de la maduración ovárica en condiciones de obesidad⁽²⁷⁾. Por otro lado, datos recientes indican que otros sistemas de señalización lipídica a nivel central podrían cooperar en la regulación metabólica de la pubertad. Estos incluirían receptores de ácidos grasos, factores de la familia de los receptores activados por proliferadores peroxisomales, y sistemas de señalización de ácidos biliares mediados por el receptor, TGR5⁽²⁸⁾. En qué medida estas señales operan o modulan la actividad de las neuronas Kiss1 y su papel específico en el control puberal en condiciones metabólicas normales o alteradas (por ejemplo, en la obesidad), debe caracterizarse aún con mayor detalle. Por otra parte, los mecanismos sensores del estado metabólico y nutricional no solo operarían a nivel de las neuronas Kiss1 (o circuitos aferentes), sino que incluirían sistemas de regulación a nivel de las propias neuronas GnRH, como el sensor AMPK, ya mencionado, y la cinasa asociada a proteínas G, GRK-2^(29,30).

Conclusiones e implicaciones traslacionales

Como se ha resumido en epígrafes previos, en los últimos años se ha producido un avance muy notable de nuestro conocimiento de los mecanismos neuroendocrinos por los que el estado nutricional ejerce una importante influencia sobre la pubertad. Además de los sistemas ya apuntados, evidencias recientes apuntan a la posible acción moduladora de otros factores, que incluirían tanto señales externas como endógenas. Entre las primeras, se ha apuntado a la influencia de compuestos ambientales con actividad disruptora endocrina, algunos de los cuales se absorben por vía alimentaria/digestiva, o ciertos componentes nutricionales, como determinados lípidos e incluso los edulcorantes artificiales, para los que se han presentado evidencias fragmentarias sobre sus posibles efectos sobre la edad de pubertad en humanos. Entre los factores endógenos, muy recientemente se ha apuntado el posible papel modulador de la microbiota, que es muy relevante en la homeostasis metabólica y cuya composi-

ción se ve influenciada por el estado nutricional. Distintos estudios apuntan a que el microbioma intestinal podría igualmente tener un impacto sobre la edad puberal, entre otros mecanismos, a través de su efecto modulador de la producción de ácidos biliares y otros productos, con capacidad para actuar a través de algunos de los circuitos neurohormonales (por ejemplo, TGR5) descritos en esta revisión.

La influencia del estado nutricional y metabólico del organismo sobre la pubertad tiene evidentes implicaciones clínicas que, como se ha apuntado en epígrafes previos, pueden ir más allá de las propias alteraciones en la edad de maduración puberal, ya sea acelerada o retrasada, y que abarcan toda una serie de posibles efectos adversos sobre la salud en etapas posteriores de la vida. El avance en nuestro conocimiento de los mecanismos neuroendocrinos de control puberal y su intersección con los sistemas de control metabólico será de gran ayuda para una mejor comprensión de estos fenómenos, con implicaciones potenciales también para un mejor manejo de las alteraciones puberales, especialmente las que se producen en el contexto de situaciones nutricionales extremas, desde la subnutrición hasta la obesidad de inicio temprano.

Agradecimientos

El trabajo experimental del laboratorio del autor incluido en esta revisión ha sido financiado, entre otros, por proyectos de la Agencia Estatal de Investigación (PID2020-118660GB-I00 y PID2023-149244NB-I00; cofinanciados con fondos FEDER) y proyectos de la EU, GAP-101080219 (eprObes; Horizon Europe Framework Program) y ERC-AdG, GAP-101096793 (DOPA-Kiss; European Research Council Advanced Grant program). CIBER es una iniciativa del Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Sanidad, España).

Bibliografía

1. Argente J, Dunkel L, Kaiser UB, Latronico AC, Lomniczi A, Soriano-Guillen L, et al. Molecular basis of normal and pathological puberty: from basic mechanisms to clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023; 11: 203-16.
2. Avendano MS, Vazquez MJ, Tena-Sempere M. Disentangling puberty: novel neuroendocrine pathways and mechanisms for the control of mammalian puberty. *Hum Reprod Update* 2017; 23: 737-63.
3. Fong H, Zheng J, Kurrasch D. The structural and functional complexity of the integrative hypothalamus. *Science* 2023; 382: 388-94.

4. Herbison AE. Control of puberty onset and fertility by gonadotropin-releasing hormone neurons. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12: 452-66.
5. Jimenez-Puyet M, Sobrino V, Colledge WH, Jones S, Tena-Sempere M. Hypothalamic control of puberty: from neuronal circuits to mechanisms for its metabolic regulation. *Rev Endocr Metab Disord* 2025; [Online ahead of print].
6. de Roux N, Genin E, Carel JC, Matsuda F, Chaussain JL, Milgrom E. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KISS1-derived peptide receptor GPR54. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 10972-6.
7. Seminara SB, Messager S, Chatzidaki EE, Thresher RR, Acierno JS Jr, Shagoury JK, et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med* 2003; 349: 1614-27.
8. Sobrino V, Avendano MS, Perdices-Lopez C, Jimenez-Puyet M, Tena-Sempere M. Kisspeptins and the neuroendocrine control of reproduction: recent progress and new frontiers in kisspeptin research. *Front Neuroendocrinol* 2022; 65: 100977.
9. Torres E, Pellegrino G, Granados-Rodriguez M, Fuentes-Fayos AC, Velasco I, Coutteau-Robles A, et al. Kisspeptin signaling in astrocytes modulates the reproductive axis. *J Clin Invest* 2024; 134: e172908.
10. Desroziers E, Mikkelsen JD, Duittoz A, Franceschini I. Kisspeptin-immunoreactivity changes in a sex- and hypothalamic-region-specific manner across rat postnatal development. *J Neuroendocrinol* 2012; 24: 1154-65.
11. Hu MH, Li XF, McCausland B, Li SY, Gresham R, Kinsey-Jones JS, et al. Relative importance of the arcuate and anteroventral periventricular kisspeptin neurons in control of puberty and reproductive function in female rats. *Endocrinology* 2015; 156: 2619-31.
12. Coutinho EA, Esparza LA, Steffen PH, Liaw R, Bolleddu S, Kauffman AS. Selective depletion of kisspeptin neurons in the hypothalamic arcuate nucleus in early juvenile life reduces pubertal LH secretion and delays puberty onset in mice. *FASEB J* 2024; 38: e70078.
13. Clarkson J, Han SY, Piet R, McLennan T, Kane GM, Ng J, et al. Definition of the hypothalamic GnRH pulse generator in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017; 114: E10216-23.
14. Day FR, Elks CE, Murray A, Ong KK, Perry JR. Puberty timing associated with diabetes, cardiovascular disease and also diverse health outcomes in men and women: the UK Biobank study. *Sci Rep* 2015; 5: 11208.
15. Lakshman R, Forouhi NG, Sharp SJ, Luben R, Bingham SA, Khaw KT, et al. Early age at menarche associated with cardiovascular disease and mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4953-60.
16. Eckert-Lind C, Busch AS, Petersen JH, Biro FM, Butler G, Brauner EV, et al. Worldwide secular trends in age at pubertal onset assessed by breast development among girls: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2020; 174: e195881.
17. Huttunen H, Karkinen J, Varimo T, Miettinen PJ, Raivio T, Hero M. Central precocious puberty in boys: secular trend and clinical features. *Eur J Endocrinol* 2024; 190: 211-9.
18. Anderson GM, Hill JW, Kaiser UB, Navarro VM, Ong KK, Perry JRB, et al. Metabolic control of puberty: 60 years in the footsteps of Kennedy and Mitra's seminal work. *Nat Rev Endocrinol* 2024; 20: 111-23.
19. Hill JW, Elias CF. Neuroanatomical framework of the metabolic control of reproduction. *Physiol Rev* 2018; 98: 2349-80.
20. Vazquez MJ, Velasco I, Tena-Sempere M. Novel mechanisms for the metabolic control of puberty: implications for pubertal alterations in early-onset obesity and malnutrition. *J Endocrinol* 2019; 242: R51-65.
21. Ross RA, Leon S, Madara JC, Schafer D, Fergani C, Maguire CA, et al. PACAP neurons in the ventral premammillary nucleus regulate reproductive function in the female mouse. *Elife* 2018; 7: e35960.
22. Wang M, Pugh SM, Daboul J, Miller D, Xu Y, Hill JW. IGF-1 Acts through Kiss1-expressing cells to influence metabolism and reproduction. *bioRxiv* 2024; [Preprint].
23. Roa J, Garcia-Galiano D, Varela L, Sanchez-Garrido MA, Pineda R, Castellano JM, et al. The mammalian target of rapamycin as novel central regulator of puberty onset via modulation of hypothalamic Kiss1 system. *Endocrinology* 2009; 150: 5016-26.
24. Roa J, Barroso A, Ruiz-Pino F, Vazquez MJ, Seoane-Collazo P, Martinez-Sanchez N, et al.

- Metabolic regulation of female puberty via hypothalamic AMPK-kisspeptin signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018; 115: E10758-67.
25. Vazquez MJ, Toro CA, Castellano JM, Ruiz-Pino F, Roa J, Beiroa D, et al. SIRT1 mediates obesity- and nutrient-dependent perturbation of pubertal timing by epigenetically controlling Kiss1 expression. *Nat Commun* 2018; 9: 4194.
26. Rodriguez-Vazquez E, Aranda-Torrecillas A, Lopez-Sancho M, Castellano JM, Tena-Sempere M. Emerging roles of lipid and metabolic sensing in the neuroendocrine control of body weight and reproduction. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2024; 15: 1454874.
27. Heras V, Castellano JM, Fernandois D, Velasco I, Rodriguez-Vazquez E, Roa J, et al. Central ceramide signaling mediates obesity-induced precocious puberty. *Cell Metab* 2020; 32: 951-66.e8.
28. Rodriguez-Vazquez E, Aranda-Torrecillas A, Lopez-Sancho M, Jimenez-Puyet M, Daza-Duenas S, Barroso A, et al. Central lipid sensing pathways contribute to the control of puberty and its alterations in conditions of obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2025; 328: E675-94.
29. Franssen D, Barroso A, Ruiz-Pino F, Vazquez MJ, Garcia-Galiano D, Castellano JM, et al. AMP-activated protein kinase (AMPK) signaling in GnRH neurons links energy status and reproduction. *Metabolism* 2021; 115: 154460.
30. Perdices-Lopez C, Avendano MS, Barroso A, Gaytan F, Ruiz-Pino F, Vazquez MJ, et al. Connecting nutritional deprivation and pubertal inhibition via GRK2-mediated repression of kisspeptin actions in GnRH neurons. *Metabolism* 2022; 129: 155141.

Update on secular trend in timing of normal puberty

Tendencias seculares en el ritmo de la pubertad normal

Charlotte Ehlers Thomsen, Maria Bentz Damholt, Stine A Holmboe, Anders Juul

Department of Growth and Reproduction. Copenhagen University Hospital – Rigshospitalet. Denmark

Puberty marks the transition from childhood to adulthood, and is an important period of life characterized by the development of secondary sexual characteristics and the attainment of reproductive capacity.

In girls, breast development (thelarche) is typically the first sign of pubertal onset, although the development of pubic hair (pubarche) may be the first sign in some ethnicities. By contrast, menarche is a very late pubertal milestone, and usually occurs approximately three years after the start of puberty. Thelarche is defined as the first sign of breast budding (Tanner stage B2) and is termed B2+ by some authors, denoting the specific transition from B1 to B2. There is a wide interindividual variation in age at pubertal onset in girls, with the lower and upper limits traditionally ranging from eight to 13 years, and possibly being affected by many factors including genetics, lifestyle, nutrition, and environmental exposures. A global secular trend toward earlier pubertal onset in girls has been reported, and our meta-analysis of studies published between 1977 and 2019 confirmed this trend⁽¹⁾. In parallel, the incidence of precocious puberty is also increasing⁽²⁾.

The normal age range for the onset of puberty in girls is traditionally defined as the mean age at thelarche, plus or minus two standard deviations (± 2 SDs), representing the upper and lower age limits/boundaries. Likewise, precocious puberty in girls is classically defined by the development of

secondary sex characteristics before the age of eight years. Thelarche occurring between seven and eight years falls into a grey area. It has been regarded as both early and normal puberty and a rapid progressive thelarche variant, as most of these girls reach their target height without treatment. Whether the upper and lower age limits change in parallel with the average age at pubertal onset is unknown.

Many questions therefore remain open, and will be discussed during my presentation:

- What are the reasons underlying these worrying trends ?
- Has this trend towards earlier puberty onset continued since 2019?
- Are the upper and lower boundaries of ± 2 SD changing downwards?

References

1. Eckert-Lind C, Busch AS, Petersen JH, Biro FM, Butler G, Bräuner E V, et al. Worldwide Secular Trends in Age at Pubertal Onset Assessed by Breast Development Among Girls: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2020 Apr;174(4):e195881
2. Bräuner E V., Busch AS, Eckert-Lind C, Koch T, Hickey M, Juul A. Trends in the Incidence of Central Precocious Puberty and Normal Variant Puberty Among Children in Denmark, 1998 to 2017. *JAMA Netw Open.* 2020;3(10):1–12

Correspondencia:

Anders Juul, MD,DMSc,PhD
Department of Growth and Reproduction, Rigshospitalet,
Copenhagen, Denmark
E-mail: anders.juul@regionh.dk

Avances en las bases moleculares de la pubertad precoz central

Breakthroughs in the molecular bases of central precocious puberty

Leandro Soriano Guillén¹, Jesús Argente Oliver²

¹ *Unidad de Endocrinología Infantil. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid. Universidad Autónoma de Madrid.*

² *Servicio de Endocrinología Infantil. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid. Universidad Autónoma de Madrid.*

Resumen

En el presente artículo de revisión se examina la etiología de la pubertad precoz central (PPC), destacando los avances en la identificación de sus bases moleculares. Desde una perspectiva epidemiológica, se subraya un claro dimorfismo sexual, con una mayor prevalencia en niñas y un predominio de la etiología idiopática en el sexo femenino. A lo largo de esta revisión se describen cinco genes causales identificados en los últimos 15 años. Inicialmente, se describieron mutaciones de ganancia de función en el sistema de las kisspeptinas (*KISS1* y *KISS1R*). Sin embargo, el avance más significativo fue el descubrimiento del gen *MKRN3*, un gen con impronta materna cuya pérdida de función elimina un freno inhibitorio sobre la secreción de GnRH. *MKRN3* se consolida como la causa monogénica más frecuente y explica hasta el 19% de los casos familiares. Posteriormente, se identificaron el gen *DLK1* y, más recientemente, *MECP2*. Este último hallazgo es crucial, ya que vincula la regulación puberal con mecanismos epigenéticos y trastornos del neurodesarrollo. En paralelo, se enfatiza la relevancia de la epigenética y de la impronta genómica en la modulación del inicio puberal. A pesar de estos hitos, aproximadamente el 90% de la PPC idiopática sigue sin causa genética identificada, por lo que deberían priorizarse líneas de investigación futuras que incluyan distintas estrategias genéticas para el estudio de casos familiares con PPC idiopática y de

pacientes con alteraciones del neurodesarrollo y con PPC. Adicionalmente, resultaría de interés primar estudios epigenéticos para aclarar la posible interacción entre el ambiente y la genética en la PPC.

Abstract

This review examines the etiology of central precocious puberty (CPP), highlighting advances in identifying its molecular basis. From an epidemiological perspective, it emphasizes evident sexual dimorphism, with a higher prevalence in girls and a predominance of idiopathic etiology in females. In this review, five causal genes identified in the last 15 years are described. Initially, gain-of-function mutations in the kisspeptin system (*KISS1* and *KISS1R*) were described in the literature. However, the most significant advance has been the discovery of the *MKRN3* gene, a maternally imprinted gene with a loss of function that removes an inhibitory brake on GnRH secretion. *MKRN3* is the most common monogenic cause of CPP, accounting for up to 19% of all familial cases of CPP. Subsequently, the *DLK1* and more recently, *MECP2* genes have been identified. The latter finding is crucial because it links pubertal regulation to epigenetic mechanisms and neurodevelopmental disorders. The relevance of epigenetics and genomic imprinting in modulating the onset of puberty is also emphasized. Despite these milestones, approximately 90% of idiopathic CPP cases remain without an identified genetic cause; future research should therefore prioritize different genetic strategies for studying familial cases of idiopathic CPP and patients with neurodevelopmental disorders and CPP. Additionally, epigenetic studies

Correspondencia:

Jesús Argente Oliver
Jefe de Servicio de Pediatría del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Catedrático de Pediatría Universidad Autónoma de Madrid
E-mail: jesus.argente@fundacionendo.org

should be prioritized to clarify possible environmental-gene interactions in CCP.

Introducción

La pubertad precoz se define como la aparición de caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en las niñas y antes de los 9 en los niños. Este desarrollo adelantado puede tener un origen central o periférico. De esta manera, la pubertad precoz central (PPC) se produce por la activación prematura del eje hipotalámico-hipofísico-gonadal mediada por la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), lo que desencadena una secreción temprana de gonadotropinas (luteinizante y foliculoestimulante) y, como consecuencia, favorece el aumento de los niveles de esteroides sexuales. En cambio, la pubertad precoz periférica se debe a la producción excesiva de hormonas sexuales de origen gonadal, sin activación del GnRH ni aumento de las gonadotropinas.

La PPC tiene una etiología heterogénea. Puede originarse por lesiones del sistema nervioso central que alteran el control hipotalámico de la secreción de GnRH, incluyendo malformaciones congénitas, como el hamartoma hipotalámico, y lesiones tumorales. Asimismo, en los últimos 15 años se han identificado cinco genes causantes de PPC. Por otra parte, diversos factores ambientales se han relacionado con la PPC, entre ellos la adopción internacional, los disruptores endocrinos y la obesidad infantil. Finalmente, conviene señalar que, a pesar de los avances genéticos de los últimos años y de la mayor accesibilidad y precisión de las pruebas de imagen, en una proporción importante de pacientes no se identifica ninguna causa específica, por lo que se clasifica como PPC idiopática.

Una reciente revisión sistemática y metaanálisis, elaborada por Zhang et al (2025), recopiló datos globales sobre la prevalencia e incidencia de PPC a partir de registros publicados de distintos países. Este trabajo muestra una prevalencia combinada o agregada del 7,87% en niñas y del 3,98% en niños. Al centrarse en la prevalencia global de cada uno de los registros analizados, se observa cierta variabilidad: a) niñas: rango entre 37 y 935 por cada 100.000, con una media de ≈ 486 por cada 100.000; b) niños: rango entre 0,46 y 37,4 por cada 100.000, con una media de ≈ 19 por cada 100.000. Sin nos focalizamos en la incidencia: a) niñas: rango entre 1,123 y 489,3 casos por cada 100.000/año, con una media de ≈ 245 por cada 100.000/año; b) niños: rango entre 0,096 y 22,4 casos por cada 100.000/año, con una media aproximada de ≈ 11 por cada 100.000/año.

Atendiendo a los datos expuestos anteriormente, se identifica con claridad que la PPC es mucho más frecuente entre las niñas. Asimismo, se ha observado un nítido dimorfismo sexual en la propia etiología de la PPC, puesto que los casos de PPC idiopática son mucho más prevalentes entre las niñas, mientras que la PPC de origen orgánico es más frecuente entre los niños.

Historia de las bases moleculares de la pubertad precoz central

La identificación de las causas genéticas de PPC ha experimentado un avance notable en las últimas dos décadas. A finales de los años noventa se sospechaba una influencia hereditaria en el momento de la pubertad, pero las primeras evidencias sólidas aparecieron en 2004 con el estudio de De Vries et al. En este trabajo, el 27,5% de los casos idiopáticos de PPC presentaba antecedentes familiares y el análisis de segregación sugirió una transmisión autosómica dominante con penetrancia incompleta. Estos hallazgos contribuyeron a sentar las bases sobre la posible etiología genética de la PPC idiopática.

El primer gen asociado directamente a la PPC idiopática se descubrió en 2008. Teles et al identificaron una mutación activadora del gen codificante del receptor de kisspeptina 1 (*KISS1R*) en una niña adoptada de 8 años con PPC central idiopática y antecedente de telarquia prematura. Se trata de una variante de tipo *missense* del gen *KISS1R* (19p13.2) en la que se produce un cambio de citosina por guanina en la posición 1.157 del exón 5: Arg386Pro en *KISS1R*. Esta variante parece producir una activación prolongada de las vías de señalización intracelular en respuesta a su ligando, la kisspeptina. En definitiva, esta mutación tendría un efecto de ganancia de función, lo que sugeriría que la sobreestimulación del eje kisspeptina-GnRH podría condicionar la aparición de la pubertad precoz.

Poco después, en 2010, también se implicó el gen de la kisspeptina (*KISS1*) en la PPC. Silveira et al describieron dos variantes activadoras del gen *KISS1* en pacientes con PPC idiopática. Así, se identificó una variante *missense* en heterocigosis, c.C369T, en el exón 3, que producía un cambio de prolina por serina en la posición 74 (p.P74S), en un niño de 17 meses con clínica de adelanto puberal desde los 12 meses. La madre y la abuela del caso índice presentaban la misma variante y, sin embargo, no presentaron pubertad precoz. Parece que esta variante p.P74S se relacionaría con una mayor resistencia a la degradación de la kisspeptina. En este mismo trabajo también se describe una variante en homocigosis (c.C422T) en el exón 3 del gen *KISS1*, que provocaría el cambio de una histidina

por un ácido aspártico (p.H90D). Esta variante en homocigosis se observa en dos niñas de 5,5 y 6 años con PPC idiopática. En la madre de una de las niñas se detectó esta variante en heterocigosis. Esta progenitora tuvo la menarquia a los 10 años. Los análisis funcionales de la variante p.H90D no hallaron los mismos hallazgos que los de la variante p.P74S. Además, aunque esta variante no se identificó en controles de origen brasileño, sí se encontró en sujetos normales de origen americano y francés.

Sin duda alguna, 2013 resultó un año clave para el conocimiento de las bases moleculares de la PPC merced al descubrimiento del gen *MKRN3* como responsable de esta patología. Así pues, el grupo de *Abreu et al.* (2013) identificó mutaciones de pérdida de función en el gen *MKRN3* mediante una estrategia que consistió en secuenciar el exoma completo en 40 miembros de 15 familias con varios casos de PPC idiopática. En 15 pacientes pertenecientes a cinco familias diferentes se hallaron mutaciones heterocigotas: tres *frameshifts* que producían proteínas truncadas y una *missense* que alteraba la funcionalidad de la proteína. Curiosamente, este gen se localiza en la región crítica del síndrome de Prader-Willi (15q11-q13) y se caracteriza por tener impronta materna, es decir, que solo se expresa en el alelo paterno. Por tanto, todos los niños afectados heredaron la mutación del padre. ¿Por qué *MKRN3* es relevante en la patogenia de la PPC? Estudios en modelos murinos han mostrado que la expresión hipotalámica de *Mkrn3* es elevada en el período prepuberal, disminuye justo antes del inicio de la pubertad y se mantiene baja con posterioridad. Por tanto, parece que la deficiencia de *Mkrn3* eliminaría un freno inhibitorio sobre la secreción de GnRH, favoreciendo el adelanto puberal.

En 2017 se sumó otro gen improntado a la etiología de la PPC: *DLK1*. Dauber et al (2017) describieron una familia con cuatro niñas diagnosticadas de PPC idiopática entre los 6 y los 8 años. Su abuela, madre de los padres de las niñas índice, tuvo la menarquia entre los 9 y los 10 años. Pues bien, mediante un análisis de ligamiento seguido de la secuenciación de todo el exoma, encontraron una delección del gen *DLK1* en las cuatro niñas. Este gen se encuentra en la región crítica del síndrome de Temple (14q32.2) y, al igual que *MKRN3*, presenta impronta materna, de tal forma que los padres de estas niñas también presentaban esta variante sin haber tenido pubertad precoz, mientras que la abuela presentaba la misma mutación y todo apunta a que presentó una pubertad precoz no tratada. Esta delección (~14 kb) abarcaba la región promotora y el primer exón de *DLK1*, incluyendo el sitio de inicio de la traducción, lo que provocó la ausencia de la proteína (los niveles séricos de *DLK1* eran indetectables). A diferencia del síndrome de Temple, estas pacientes no presentaban

otras manifestaciones clínicas, salvo una tendencia a una mayor distribución de la masa grasa corporal. En suma, el hallazgo de la mutación en *DLK1* aportó un segundo factor inhibitorio cuya ausencia precipita la pubertad, consolidando la noción de que la impronta genómica desempeña un papel esencial en la determinación del momento del desarrollo puberal.

Finalmente, en 2023, se describió la última causa monogénica de PPC idiopática conocida hasta el momento: las mutaciones en el gen *MECP2*. Este gen se localiza en el cromosoma X (Xq28) y codifica una proteína nuclear que se une al ADN metilado en las regiones promotoras, actuando como represor o activador de la transcripción génica. Tradicionalmente, las mutaciones con pérdida de función de *MECP2* se relacionaban con trastornos del desarrollo neurológico, en particular, con el síndrome de Rett. Aunque de forma infrecuente, se han descrito casos de niñas con síndrome de Rett que presentan pubertad precoz. En una línea de investigación interesante, como la búsqueda de puntos de unión entre alteraciones del neurodesarrollo y la pubertad, Canton et al (2023), en un estudio colaborativo internacional (404 pacientes con PPC idiopática), investigaron el gen *MECP2* como posible factor etiológico del adelanto puberal y encontraron siete niñas pertenecientes a seis familias diferentes con mutaciones inactivantes. Ninguna de estas niñas cumplía los criterios del síndrome de Rett. Únicamente dos hermanas presentaban microcefalia (una de ellas con alteraciones leves del lenguaje), y otra, trastorno del espectro autista. Estudios de expresión en un modelo murino revelaron que *Mecp2* se expresa en neuronas hipotalámicas de GnRH, donde se localiza junto con los núcleos clave que regulan la liberación de GnRH. La presencia de estas variantes sugiere que *MECP2* podría contribuir al control del desarrollo puberal humano, lo que aporta evidencia de que los mecanismos epigenéticos también participan en este proceso crucial.

Prevalencia de alteraciones monogénicas en la PPC idiopática

Actualmente, con mucha diferencia, la alteración monogénica más prevalente de esta patología es la debida a mutaciones inactivantes del gen *MKRN3*. En 2019, el grupo de Pinto-Valdares publicó una revisión sistemática-metaanálisis sobre la prevalencia de mutaciones en *MKRN3* en la PPC. De esta forma, recopilaron información de 14 estudios que incluían a 857 pacientes, lo que arrojó una prevalencia global del 9% (el 22% en niños y el 7% en niñas). Esta prevalencia aumentaba al 19% al incluir los casos familiares, frente al 9% de los esporádicos. Más adelante, Seraphim et al (2021) publicaron un estudio colaborativo internacional que incluía a 716

pacientes (458 niñas y 258 niños) y objetivaron una prevalencia de un 10% de mutaciones en el gen *MKRN3*.

A mucha distancia, como posible segunda causa monogénica de PPC idiopática, se sitúa el gen *DLK1*. Aunque no se cuenta con estudios epidemiológicos tan elaborados como los comentados para el gen *MKRN3*, se estima que su prevalencia es inferior al 2%. Queda por conocer si la prevalencia de mutaciones en *MECP2*, incluyendo el análisis de un mayor número de pacientes, supera la de *DLK1*.

Desde su notificación inicial hasta la actualidad, no se han documentado nuevas mutaciones en los genes *KISS1* y *KISS1R* causantes de PPC idiopática.

Atendiendo a estos datos epidemiológicos, ¿cuánto estaría indicado realizar un estudio genético en la PPC idiopática? ¿Qué gen/genos debería incluir? Pues bien, en primer lugar, la rentabilidad diagnóstica se incrementaría si se estudiaran casos familiares de PPC idiopática y se analizase el gen *MKRN3*. En segundo lugar, si existe una asociación entre PPC idiopática y el exceso de peso, así como comorbilidades metabólicas, deberíamos plantear el análisis del gen *DLK1*. Por último, si objetivamos PPC idiopática más alguna alteración del neurodesarrollo, sería aconsejable estudiar el gen *MECP2*.

Relevancia de la epigenética y la impronta genómica en la PPC idiopática

Al inicio de la pubertad, la activación del eje hipotálamico-hipofiso-gonadal depende de una fina interacción entre señales estimuladoras e inhibitorias, modulada por mecanismos epigenéticos (metilación del ADN, modificaciones de histonas y remodelación de la cromatina y μ RNAs) que condicionan qué genes se expresan y cuándo. Algunos ejemplos son:

- Metilación del ADN: la metilación en CpG del promotor de *KISS1* reprime su expresión; por el contrario, la hipometilación de *ZFP57* se asocia con \uparrow de *KISS1* y \uparrow de GnRH.
- μ RNAs (miRNAs): miR-30b reprime *MKRN3*, de modo que su aumento posnatal acompaña el descenso de *MKRN3* y puede facilitar un inicio más temprano. miR-200/miR-155 favorecen la expresión de GnRH al reducir la expresión de factores inhibitorios, como *ZEB-1* y *CEBPB*.
- Modificaciones de histonas: el balance PcG (H3K27me3, represiva) frente a TrxG (H3K4me3, activadora) en *KISS1* se desplaza hacia

la activación; una menor represión podría adelantar la pubertad.

En la PPC idiopática se ha evidenciado la relevancia de la impronta genómica: expresión monoalélica dependiente del origen parental regulada por regiones diferencialmente metiladas. De esta manera, los hallazgos más consistentes que conectan la PPC con genes ligados a la metilación del ADN son: *MKRN3* y *DLK1* (autosómicos con impronta materna, por lo que el fenotipo aparece con transmisión paterna), y *MECP2* (X-ligado; 'lector' de ADN metilado y regulador transcripcional).

Cuadros sindrómicos relacionados con la pubertad precoz central

Clásicamente, se han descrito diversos cuadros sindrómicos asociados a la PPC. En una excelente revisión de Brito et al (2023), se describen más de una decena de cuadros sindrómicos con diferencias notables en la frecuencia de aparición de la PPC idiopática. De todos ellos, el síndrome con mayor prevalencia de PPC idiopática es el síndrome de Temple, hasta con un 90% de los casos. Le seguiría el síndrome de duplicación Xp11.23-p.11.22, que afectaría al 70% de las niñas con esta alteración cromosómica. Aunque el gen *MKRN3* se encuentra en la región crítica del Prader-Willi, solo se ha documentado una frecuencia del 4% de desarrollo de PPC en estos pacientes. Conviene señalar el síndrome de Silver-Russell y el síndrome de Williams-Beuren, con prevalencias que oscilan entre el 5-15% y el 3-18%, respectivamente.

Entre las causas de PPC con alteraciones del sistema nervioso central conviene mencionar la neurofibromatosis de tipo 1, con una frecuencia estimada hasta del 72%.

Líneas futuras

- Hasta la fecha, aproximadamente el 90% de los casos de PPC idiopática no tienen causa genética conocida. Sería deseable continuar con el estudio genético de casos familiares mediante diversas estrategias, con el fin de identificar nuevos genes relacionados con esta patología.
- Se ha documentado una estrecha relación entre los trastornos del neurodesarrollo y los de la pubertad. Por ello, el estudio genético de pacientes con alteraciones del neurodesarrollo y con pubertad precoz sin diagnóstico etiológico constituiría otra línea relevante de investigación.
- La PPC idiopática podría ser el paradigma de un trastorno secundario a la interacción entre el

ambiente y la genética. Con cautela, esperamos que en los próximos años los estudios epigenéticos puedan ayudar a explicar, al menos en parte, el porcentaje tan elevado de casos con etiología idiopática sin cauda genética conocida.

Bibliografía

1. Abreu AP, Dauber A, Macedo DB, Noel SD, Brito VN, Gill JC, et al. Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3. *N Engl J Med* 2013; 368: 2467-75.
2. Argente J, Dunkel L, Kaiser UB, Latronico AC, Lomniczi A, Soriano-Guillén L, et al. Molecular basis of normal and pathological puberty: from basic mechanisms to clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023 ; 11: 203-16.
3. Brito VN, Canton APM, Seraphim CE, Abreu AP, Macedo DB, Mendonca BB, et al. The congenital and acquired mechanisms implicated in the etiology of central precocious puberty. *Endocr Rev* 2023; 44: 193-221.
4. Canton APM, Macedo DB, Abreu AP, Latronico AC. Genetics and epigenetics of human pubertal timing: the contribution of genes associated with central precocious puberty. *J Endocr Soc* 2025; 9: bvae228.
5. Canton APM, Tinano FR, Guasti L, Montenegro LR, Ryan F, Shears D, et al. Rare variants in the MECP2 gene in girls with central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023; 11: 545-54.
6. Canton APM, Mebarak JB, Read JE, Roberts SA, Benson M, Shenoy R, et al. MECP2 rare variants in boys with central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2025; dgaf572. [Online ahead of print].
7. Dauber A, Cunha-Silva M, Macedo DB, Brito VN, Abreu AP, Roberts SA, et al. Paternally inherited DLK1 deletion associated with familial central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 1557-67.
8. De Vries L, Kauschansky A, Shohat M, Phillip M. Familial central precocious puberty suggests autosomal dominant inheritance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1794-800.
9. Kaiser UB. Genetic and epigenetic contributions to central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2025; 111: e306-e307.
10. Montenegro L, Labarta JI, Piovesan M, Canton APM, Corripio R, Soriano-Guillén L, et al. Novel Genetic and biochemical findings of DLK1 in Children with central precocious puberty: a Brazilian-Spanish Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: dgaa461.
11. Seraphim CE, Canton APM, Montenegro L, Piovesan MR, Macedo DB, Cunha M, et al. Genotype-phenotype correlations in central precocious puberty caused by MKRN3 mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106: 1041-50.
12. Shulhai AM, Munerati A, Menzella M, Palanza P, Esposito S, Street ME. Insights into pubertal development: a narrative review on the role of epigenetics. *J Endocrinol Invest* 2025; 48: 817-30.
13. Silveira LG, Noel SD, Silveira-Neto AP, Abreu AP, Brito VN, Santos MG, et al. Mutations of the KISS1 gene in disorders of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2276-80.
14. Soriano-Guillén L, Argente J. Central precocious puberty, functional and tumor-related. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2019; 33: 101262.
15. Soriano-Guillén L, Tena-Sempere M, Seraphim CE, Latronico AC, Argente J. Precocious sexual maturation: unravelling the mechanisms of pubertal onset through clinical observations. *J Neuroendocrinol* 2022; 34: e12979.
16. Teles MG, Bianco SD, Brito VN, Trarbach EB, Kuohung W, Xu S, et al. A GPR54-activating mutation in a patient with central precocious puberty. *N Engl J Med* 2008; 358: 709-15.
17. Valadares LP, Meireles CG, De Toledo IP, Santarem de Oliveira R, Gonçalves de Castro LC, Abreu AP, et al. mkrn3 mutations in central precocious puberty: a systematic review and meta-analysis. *J Endocr Soc* 2019; 3: 979-95.
18. Zhang X, Xu Y, Yan L, Wang X, Xiong J, Wang F, et al. Global prevalence and incidence of precocious puberty: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2025; 25: 25723.

Molecular Advances in the Diagnosis of Delayed Puberty

Avances Moleculares en el Diagnóstico de la Pubertad Retrasada

Sasha Howard

Centre for Endocrinology, Queen Mary University of London, London EC1M 6BQ, UK and Department of Paediatric Endocrinology, Barts Health NHS Trust, London, UK

Abstract

Delayed puberty (DP) represents the extreme end of normal variation in pubertal timing or may reflect underlying pathology, yet its molecular basis has remained incompletely understood. Recent advances in human genetics, developmental neurobiology, and functional modelling have transformed our understanding of DP, and particularly self-limited delayed puberty (SLDP). Exome sequencing studies have identified an enrichment of rare, deleterious variants in genes intolerant to loss of function, demonstrating that SLDP has a complex genetic architecture extending beyond canonical regulators of the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis. These findings implicate pathways involved in transcriptional control, somatic growth, metabolism and neurodevelopment. Functional studies have provided critical mechanistic insight, notably demonstrating that the disruption of genes which influence embryonic migration or maturation of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neurons leads to delayed but ultimately preserved pubertal activation. More recently, regulation of the hypothalamic neurovascular niche has emerged as a key determinant of pubertal onset, with pathogenic variants in *SEMA6A* leading to altered median eminence vascular organisation and GnRH neuronal innervation, delaying GnRH release and pubertal progression. Together, these discoveries show that SLDP commonly arises from delayed maturation or

integration of GnRH neuronal and neurovascular networks rather than permanent GnRH deficiency. This evolving molecular framework has important implications for diagnostic stratification, prognostication, and future therapeutic targeting in adolescents presenting with DP.

Background

Pubertal timing is a highly heritable developmental milestone, with delayed puberty (DP) representing the extreme tail of normal variation or reflecting underlying pathology⁽¹⁾. Delayed pubertal onset is defined clinically as a failure to initiate signs of puberty at an age more than 2 standard deviations (SD) later than the population mean, corresponding to a lack of breast development (Tanner stage B2) over the age of 13 years in girls, or testicular volumes less than 4mls (Tanner stage G2) by 14 years of age in boys.

DP encompasses a spectrum, from self-limited (or constitutional) delayed puberty (SLDP), to a pathological deficiency of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) as in congenital hypogonadotropic hypogonadism (CHH), reflecting a highly heterogeneous underlying pathobiology. Increasing genetic resolution has reframed SLDP from a diagnosis of exclusion to a biologically definable neurodevelopmental condition, distinct from CHH^(2,3). Genes affecting GnRH neuron migration, synaptic activity, and upstream regulators (e.g., *IGSF10*, *LGR4*, *CCDC141*, *EAP1* and *TAC3*) remain central to the molecular etiology of SLDP, with rare variants influencing hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis activation in adolescence^(2,4-7).

Correspondencia:

Sasha Howard
Centre for Endocrinology, Queen Mary University of London,
London EC1M 6BQ, UK and Department of Paediatric
Endocrinology, Barts Health NHS Trust, London, UK
E-mail: s.howard@qmul.ac.uk

Recent Discoveries From Exome Sequencing

Supporting previous discoveries, recent exome-based analyses demonstrate an enrichment of rare, deleterious variants in novel intolerant genes in SLDP, supporting monogenic or oligogenic contributions⁽⁶⁾. The identified genes extend beyond canonical GnRH regulators, implicating transcriptional control, growth pathways, and metabolic signalling, reinforcing the concept of SLDP as a state of delayed neural maturation. Rare high-impact variants in *GPS1*, *INHBB*, *SP3*, *NAMPT*, *ARID3B*, *NASP*, *FNBP1* and *PRDM2* were enriched in cases versus controls. *INHBB* was also linked to delayed menarche in UK Biobank data, supporting shared genetic mechanisms with broader pubertal timing.

From Common Variants to Rare Mutations

In contrast, multivariate genome-wide association studies (GWAS) in large cohorts with more than 800,000 participants have demonstrated that hundreds of genomic loci influence the timing of puberty onset (age at menarche, voice break), and multiple loci overlap with DP pathways, implicating genes including *LEPR*, *CCNC*, *PCSK1* and *KDM4C*⁽⁹⁾. These common variant signals reflect polygenic influences on pubertal timing that can modulate risk or resilience for delayed sexual maturation onset across populations. Studies have analysed the contribution of such common polymorphisms in patients with SLDP. Polygenic scores (PGS) based on GWAS for timing of male pubertal hallmarks and age at menarche were higher in patients with SLDP compared to controls. These results suggest that common genetic variants that influence pubertal timing in the general population strongly contribute to the genetics of SLDP. The same analysis in patients with CHH did not demonstrate a similar finding⁽¹⁰⁾.

Recent research has examined prevalence of deleterious variants in genes identified from these large GWAS among patients with SLDP or CHH^(11,12). This work defined the melanocortin 3 receptor (*MC3R*) gene as a critical regulator of pubertal timing, linear growth, and the acquisition of lean mass in humans and mice. Functionally damaging variants in *MC3R* were found to be overrepresented in individuals with SLDP, but are not thought to be a common cause of this phenotype. This supports the role of energy-sensing and metabolic genes in pubertal delay, linking nutritional status to hypothalamic activation thresholds.

Neurovascular and Neuronal Patterning

A novel molecular mechanism for SLDP was identified following the discovery of pathogenic

variants in the semaphorin-6A (*SEMA6A*) in human DP cohorts⁽¹³⁾. *SEMA6A* was found to be essential for GnRH neuron innervation of the hypothalamic median eminence and normal puberty onset. *SEMA6A* is expressed in median eminence oligodendrocytes, and regulates vascular permeability at the neurovascular interface, supporting appropriate GnRH release and neuroendocrine homeostasis. In experimental models, a loss of *SEMA6A* delayed GnRH innervation and gonadal maturation, highlighting the importance of vascular-neural interactions in the neuroendocrine control of puberty.

Regulation of Gene Expression

Emerging data suggest that non-coding variants, regulatory elements, and gene-environment interactions also shape puberty timing, including epigenetic modulation and metabolic cues. The integration of exomic, GWAS, and functional neurobiology points toward multilayered control networks (including developmental patterning, neurovascular niche, metabolic status) rather than a single pathway⁽¹⁴⁾.

Clinical and Research Implications

Genetic stratification may improve differentiation between SLDP and permanent HH, informing prognosis and reducing unnecessary long-term treatment.

Recognition of SLDP as a developmental timing disorder may help to explain familial clustering and male predominance.

Biomarkers like inhibin B and FSH response are emerging as adjuncts to genetic insights to stratify DP subtypes⁽¹⁵⁾.

Multioomic integration (genomics, epigenomics, transcriptomics) in well-phenotyped DP cohorts is becoming more prevalent within research studies, with likely future translation to clinical care.

There is increasing recognition of environmental and metabolic modulators that intersect with genetic predispositions to drive disorders of pubertal timing.

Summary

Recent advances articulate delayed puberty as a genetically heterogeneous, mechanistically complex phenotype. SLDP has moved from a largely clinical diagnosis to a molecularly and developmentally defined condition, driven by: rare

variants affecting GnRH neuron migration and maturation (e.g. *IGSF10*, *CCDC141*, *NLGN3*, *BRINP2*); disruption of the hypothalamic neurovascular niche (e.g. *SEMA6A*, *NOS1AP*); a broader genetic architecture linking delayed puberty with population-level variation in pubertal timing (e.g. *MC3R*, *FTO*); rare high-impact variants in novel and canonical genes; and a continuum of molecular and developmental signals integrating hypothalamic, vascular, metabolic, and genetic pathways.

References

- Howard, S.R., and Dunkel, L. (2019). Delayed Puberty-Phenotypic Diversity, Molecular Genetic Mechanisms, and Recent Discoveries. *Endocrine reviews* 40, 1285-1317. 10.1210/er.2018-00248.
- Saengkaew, T., Patel, H.R., Banerjee, K., Butler, G., Dattani, M.T., McGuigan, M., Storr, H.L., Willemssen, R.H., Dunkel, L., and Howard, S.R. (2021). Genetic evaluation supports differential diagnosis in adolescent patients with delayed puberty. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 185, 617-627. 10.1530/EJE-21-0387.
- Al Sayed, Y., and Howard, S.R. (2022). Panel testing for the molecular genetic diagnosis of congenital hypogonadotropic hypogonadism - a clinical perspective. *Eur J Hum Genet.* 10.1038/s41431-022-01261-0.
- Howard, S.R., Guasti, L., Ruiz-Babot, G., Mancini, A., David, A., Storr, H.L., Metherell, L.A., Sternberg, M.J., Cabrera, C.P., Warren, H.R., et al. (2016). *IGSF10* mutations dysregulate gonadotropin-releasing hormone neuronal migration resulting in delayed puberty. *EMBO Mol Med.* 10.15252/emmm.201606250.
- Mancini, A., Howard, S.R., Cabrera, C.P., Barnes, M.R., David, A., Wehkalampi, K., Heger, S., Lomniczi, A., Guasti, L., Ojeda, S.R., and Dunkel, L. (2019). *EAP1* regulation of GnRH promoter activity is important for human pubertal timing. *Human molecular genetics* 28, 1357-1368. 10.1093/hmg/ddy451.
- Saengkaew, T., Ruiz-Babot, G., David, A., Mancini, A., Mariniello, K., Cabrera, C.P., Barnes, M.R., Dunkel, L., Guasti, L., and Howard, S.R. (2021). Whole exome sequencing identifies deleterious rare variants in *CCDC141* in familial self-limited delayed puberty. *NPJ Genom Med* 6, 107. 10.1038/s41525-021-00274-w.
- Mancini, A., Howard, S.R., Marelli, F., Cabrera, C.P., Barnes, M.R., Sternberg, M.J., Leprovots, M., Hadjidemetriou, I., Monti, E., David, A., et al. (2020). *LGR4* deficiency results in delayed puberty through impaired Wnt/beta-catenin signaling. *JCI Insight* 5. 10.1172/jci.insight.133434.
- Rezende, R.C., He, W., Kaisinger, L.R., Lerario, A.M., Schafer, E.C., Kentistou, K.A., Barroso, P.S., Andrade, N.L.M., Dantas, N.C.B., Costa, E.M.F., et al. (2025). Deleterious variants in intolerant genes reveal new candidates for self-limited delayed puberty. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 192, 481-490. 10.1093/ejendo/lvaf061.
- Kentistou, K.A., Kaisinger, L.R., Stankovic, S., Vaudel, M., Mendes de Oliveira, E., Messina, A., Walters, R.G., Liu, X., Busch, A.S., Helgason, H., et al. (2024). Understanding the genetic complexity of puberty timing across the allele frequency spectrum. *Nature genetics* 56, 1397-1411. 10.1038/s41588-024-01798-4.
- Lippincott, M.F., Schafer, E.C., Hindman, A.A., He, W., Brauner, R., Delaney, A., Grinspon, R., Hall, J.E., Hirschhorn, J.N., McElreavey, K., et al. (2024). Contributions of Common Genetic Variants to Constitutional Delay of Puberty and Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 110, e61-e67. 10.1210/clinem/dgae166.
- Duckett, K., Williamson, A., Kincaid, J.W.R., Rainbow, K., Corbin, L.J., Martin, H.C., Eberhardt, R.Y., Huang, Q.Q., Hurles, M.E., He, W., et al. (2023). Prevalence of Deleterious Variants in *MC3R* in Patients With Constitutional Delay of Growth and Puberty. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 108, e1580-e1587. 10.1210/clinem/dgad373.
- Lam, B.Y.H., Williamson, A., Finer, S., Day, F.R., Tadross, J.A., Goncalves Soares, A., Wade, K., Sweeney, P., Bedenbaugh, M.N., Porter, D.T., et al. (2021). *MC3R* links nutritional state to childhood growth and the timing of puberty. *Nature* 599, 436-441. 10.1038/s41586-021-04088-9.
- Lettieri, A., Oleari, R., van den Munkhof, M.H., van Battum, E.Y., Verhagen, M.G., Tacconi, C., Spreafico, M., Paganoni, A.J.J., Azzarelli, R., Andre, V., et al. (2023). *SEMA6A* drives GnRH neuron-dependent puberty onset by tuning median eminence vascular permeability. *Nat Commun* 14, 8097. 10.1038/s41467-023-43820-z.
- Saengkaew, T., and Howard, S.R. (2022). Genetics of pubertal delay. *Clinical endocrinology* 97, 473-482. 10.1111/cen.14606.

15. Aung, Y., Kokotsis, V., Yin, K.N., Banerjee, K., Butler, G., Dattani, M.T., Dimitri, P., Dunkel, L., Hughes, C., McGuigan, M., et al. (2023). Key features of puberty onset and progression can help distinguish self-limited delayed puberty from congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Frontiers in endocrinology* 14, 1226839. [10.3389/fendo.2023.1226839](https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1226839).

Imagen en el diagnóstico de la pubertad precoz

Imaging in the diagnosis of precocious puberty

Lidia Castro Feijóo^{1,2}, José María Iglesias Meleiro², Roberto Tejera Pérez², Paloma Cabanas Rodríguez²

¹ Miembro del Grupo de Pubertad de la SEEP. ² Endocrinología Pediátrica. Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago (IDIS). Hospital Clínico Universitario Santiago de Compostela, Santiago de Compostela. España.

Introducción

La pubertad precoz se caracteriza por la aparición de signos puberales a una edad cronológica inferior a 2,5 desviaciones estándar por debajo de la media para una determinada población. Desde el punto de vista práctico, se define como pubertad precoz el inicio y la progresión de la pubertad antes de los 8 años en la niña y de los 9 años en el niño, y, como por pubertad adelantada, la presentación de los caracteres sexuales secundarios entre los 8 y 9 años en las niñas y entre los 9 y los 10 años en los niños; situación que no es patológica, aunque en ocasiones puede condicionar, al igual que la pubertad precoz, problemas de adaptación o disminución de la talla final.

La pubertad precoz conlleva no solo los cambios físicos de la pubertad en forma temprana, sino también una aceleración del crecimiento y de la maduración ósea, que conduce a una fusión temprana de las epífisis y, por tanto, a una talla adulta baja. Además, tiene un impacto importante tanto en el desarrollo físico como en el psicológico del niño y su familia. Por ello, y basándonos en el curso rápido que en muchos casos presenta esta patología, es imperativa la realización no solo de un diagnóstico correcto, sino que este sea hecho sin demora, dada la evolución que presentan estos cuadros clínicos, con la idea de valorar la posibilidad de alternativas terapéuticas eficaces.

La incidencia de la pubertad precoz se estima de 1/5.000-1/10.000, aunque en pacientes con enfermedades o lesiones del sistema nervioso central la incidencia es mucho mayor. Su presentación es más frecuente en niñas que en niños, con una relación que varía entre diferentes estudios de 3:1 a 23:1. Asimismo, en la niña es más frecuente la pubertad precoz idiopática, mientras que en el varón, en más de un 40% de los casos, la etiología es secundaria a un proceso orgánico.

La pubertad precoz, en general, se clasifica en pubertad precoz central también, denominada dependiente de gonadotropinas o verdadera, y en pubertad precoz periférica, también conocida como independiente de gonadotropinas o pseudopubertad precoz. Existen, además, variaciones del desarrollo puberal, como la telarquia prematura, la adrenarquia prematura y la menarquia prematura.

Su abordaje se apoya en la clínica, la auxología y los estudios bioquímicos y hormonales, incluyendo pruebas dinámicas. Sin embargo, los estudios de imagen son determinantes para: a) estratificar maduración biológica (edad ósea); b) localizar la etiología en la pubertad precoz periférica (pubertad precoz periférica); y c) descartar/identificar lesiones orgánicas del sistema nervioso central en la pubertad precoz central.

El estudio radiográfico de uso habitual por su accesibilidad y moderada complejidad para su interpretación es la radiografía de mano y muñeca. Con ella se obtiene una idea aproximada de la maduración ósea, un elemento básico en el análisis de la evolución del crecimiento y la pubertad y, por ende, una herramienta esencial entre los estudios complementarios necesarios en el esquema diagnóstico de la patología puberal e, incluso, para el seguimiento terapéutico. Otro estudio de imagen de uso

Correspondencia:

Lidia Castro Feijóo. MD. PhD
Unidad de Endocrinología Pediátrica.
Edif. Consultas Externas. Planta 1. Puerta 108
Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela
15706. Santiago de Compostela. España
Correo electrónico: lidia.castro.feijoo@sergas.es

frecuente para el diagnóstico y el control de la patología puberal es la ecografía de abdomen y pelvis, especialmente el ultrasonido pélvico, que permite valorar las características de los órganos sexuales ante la sospecha de pubertad precoz y es útil para el diagnóstico diferencial entre pubertad precoz central y pubertad precoz periférica. Y, en el varón, permite evaluar tanto las características como el volumen testicular.

Además, dada la asociación observada entre lesiones del sistema nervioso central (especialmente de la región hipotálamo-hipofisaria) y los trastornos de la pubertad, los estudios de imagen que permitan la visualización de esta área anatómica, como la resonancia magnética o incluso la tomografía axial computarizada son parte del esquema diagnóstico que debería considerarse en el análisis de la patología puberal. La tomografía axial computarizada, por ejemplo, puede revelar calcificaciones que comúnmente se observan en los craneofaringiomas, una causa de disfunción hipofisaria que causa pubertad precoz central. No obstante, el estudio más apropiado para visualizar lesiones del sistema nervioso central es la resonancia magnética.

Maduración ósea

La pubertad normal sigue una secuencia de hechos físicos y fisiológicos predecible. Sin embargo, la edad de inicio de la pubertad difiere en los niños sanos: la edad promedio en las niñas es de los 9,5 a los 10 años, y en los niños, de los 11,5 a los 12 años, pero puede variar de los 8 a los 13 años en ellas y de los 9 a los 14 años en los varones. También, la progresión puberal y el tiempo y la magnitud del pico de velocidad de crecimiento puede variar considerablemente. Por tanto, la edad cronológica no suele reflejar el estado de madurez puberal, y es necesario encontrar parámetros que permitan evaluar la edad biológica. En este sentido, como ya se comentó, la maduración ósea puede servir como un indicador de la edad biológica.

La maduración ósea está regulada por complejas interacciones hormonales que involucran al eje somatotrópico, tiroideo, suprarrenal y gonadal. A lo largo de la infancia y la pubertad, los huesos cambian de tamaño y forma, por lo que, a medida que el niño crece, los huesos carpianos y tarsales de las manos y los pies, y sus respectivas epífisis se calcifican y aparecen en las radiografías. Durante la pubertad, la maduración ósea se acelera y las porciones cartilaginosas de las epífisis terminan fusionándose. Esta fusión se produce habitualmente a la edad ósea de 15 años en las niñas y de 17 años en los niños. Estos cambios en la placa de crecimiento a menudo ocurren paralelamente a los cambios evolutivos observados durante el desarrollo

puberal, de tal manera que condiciones fisiológicas o patológicas asociadas con retraso en la maduración esquelética también tienden a retrasar el inicio de la pubertad, mientras que los que aceleran la maduración ósea tienden a acelerar el inicio y la evolución de la pubertad.

La exposición a niveles elevados de estradiol, testosterona o andrógenos suprarrenales, como ocurre en la pubertad precoz, la hiperplasia suprarrenal congénita y el hipertiroidismo persistente, condicionan una aceleración importante de la maduración ósea, mientras que este avance de la edad ósea es menor en la adrenarquia precoz, y aún menos marcado en el paciente con sobrepeso, en talla alta constitucional o incluso en algunas displasias óseas. Por el contrario, condiciones que retrasan la maduración del esqueleto, como las enfermedades crónicas y la malnutrición, el hipotiroidismo, el retraso constitucional del crecimiento y la deficiencia de la hormona de crecimiento, presentan un retraso tanto en la edad ósea como en el inicio de la pubertad. De ahí el papel fundamental que tiene el estudio de la edad ósea en la evaluación y el tratamiento del niño con trastornos del crecimiento y la pubertad, contribuyendo en el análisis diagnóstico del niño con pubertad normal, variantes normales de la pubertad, pubertad precoz y pubertad retrasada. La edad ósea permite, además, evaluar por diferentes métodos, aunque con limitaciones, la predicción de crecimiento. También es importante en la toma de decisiones terapéuticas y seguimiento de su eficacia.

El estudio de la edad ósea tiene un papel importante en el análisis clínico de los trastornos de la pubertad. En la pubertad precoz central, la exposición prematura a las hormonas sexuales acelera la tasa de maduración ósea, de tal manera que la edad ósea en el paciente con pubertad precoz central está generalmente avanzada con respecto a su edad cronológica. De hecho, la evaluación de la edad ósea en el momento del diagnóstico ayuda a diferenciar entre el paciente con pubertad precoz central rápidamente progresiva y variantes lentas. El adelanto de la edad ósea con respecto a la edad cronológica en las formas rápidamente progresivas es mayor de 2 desviaciones estándar, mientras que en las lentamente progresivas es solo de 1 a 2 desviaciones estándar. No obstante el grado de avance de la edad ósea no siempre puede servir como un marcador preciso del ritmo puberal. Por ejemplo, podría estar solo algo adelantada cuando el diagnóstico se realiza cerca del inicio de la pubertad y ya en etapas posteriores del desarrollo puberal sí se podría encontrar un avance mayor con respecto a la edad cronológica. La predicción de talla final, si bien no es un método exacto y absolutamente fiable, continúa siendo una herramienta de análisis en el estudio del paciente con pubertad precoz central

e incluso un factor que se debe valorar para la indicación de tratamiento. A pesar de ello, es importante tomar en consideración que, por ejemplo, en series de pacientes históricas con pubertad precoz central no tratados, la precisión de la predicción de talla no fue satisfactoria, ya que se observó una sobreestimación de la talla final de entre 3,7 y 5,9 cm en las niñas, mientras que en los niños, si bien existe poca información disponible, la diferencia parece ser aún mayor. Esta inexactitud se debe a que los métodos más ampliamente utilizados para el cálculo del pronóstico de talla adulta, que son el de Bayley-Pinneau y Tanner y Whitehouse (TW), se sustentan en estudios realizados en muestras sin endocrinopatías subyacentes.

También la evaluación de la maduración ósea tiene un papel destacado en la decisión de la indicación del tratamiento y evidentemente en el análisis y evolución de la eficacia terapéutica.

Las pubertades precoces incompletas, bien sea la telarquia prematura o la adrenarquia precoz, se consideran variantes de la pubertad normal. En estos casos, la edad ósea se encuentra acorde a la edad cronológica o ligeramente avanzada y la velocidad de crecimiento no está acelerada. No obstante, en estos niños debe vigilarse su evolución ante la posibilidad de estar en períodos iniciales de una pubertad precoz verdadera.

La telarquia prematura se caracteriza por un desarrollo mamario aislado y ausencia de otros signos de pubertad, velocidad de crecimiento normal y edad ósea normal o con un leve adelanto en relación con la edad cronológica. La mayoría de los casos son idiopáticos y se presentan alrededor de los 2 años de edad, aunque pueden ya observarse en la recién nacida, remitir espontáneamente o tener una progresión muy lenta. De un 14 a un 20% pueden progresar a una pubertad precoz isosexual verdadera. Estas pacientes deben seguir un control regular que incluya evaluación de los signos de pubertad, velocidad de crecimiento y maduración ósea.

En relación con la adrenarquia prematura, definida por la aparición de vello pubiano o axilar antes de los 8 años en las niñas y 9 en los varones, cuando se han excluido otras causas de adrenarquia, como tumores productores de andrógenos o defectos de la esteroidogénesis, se observa que la edad ósea está algo adelantada, aunque con una progresión lenta de su avance, y de manera general no parece haber una afectación de la talla final. También, la información que aporta la edad ósea es útil en el estudio del retraso de crecimiento y/o pubertad.

Aspectos técnicos y metodológicos. Valoración de la maduración ósea

La valoración de la madurez esquelética es un procedimiento de rutina en todos los departamentos de radiología pediátrica. Los pediatras y, en especial, los endocrinólogos pediatras consideran que la evaluación de la edad ósea mediante una radiografía de mano y muñeca es un método útil en la práctica clínica que refleja la edad biológica del niño, con la importancia que esto conlleva en el análisis del desarrollo normal y el estudio de la patología relacionada con el crecimiento y la pubertad.

Muchos parámetros que se utilizan en el análisis del crecimiento, como la velocidad de crecimiento, la masa mineral ósea y la menarquia, en las niñas, correlacionan mucho mejor con la edad ósea que con la edad cronológica. Una edad ósea retrasada se observa en el retraso constitucional de crecimiento, en la deficiencia de hormona de crecimiento, en el hipotiroidismo, en la desnutrición y en las enfermedades crónicas en general. Sin embargo, la edad ósea está adelantada con respecto a la cronológica cuando el paciente ha tenido una elevación prolongada y sostenida de los niveles de esteroides sexuales, como ocurre en la hiperplasia suprarrenal y en la pubertad precoz, aunque también se puede observar un cierto adelanto madurativo óseo en niños de talla alta, en el sobrepeso y la obesidad o en la adrenarquia prematura. También cuadros clínicos sindrómicos que cursan con hipercrecimiento, como el síndrome de Sotos, el síndrome de Beckwith-Wiedemann y el síndrome de Marshall-Smith, se asocian con una edad ósea avanzada.

La dosis de radiación efectiva recibida por un niño para obtener una radiografía para una evaluación de la edad ósea es menor de 0,00012 mSv, lo que equivaldría a menos de 20 minutos de radiación natural o a 2 minutos de la recibida en un vuelo transatlántico. No obstante, también hay que recordar que en la ecuación para el análisis de la dosis de radiación recibida hay que tener en cuenta la susceptibilidad del tejido en el área expuesta, ya que algunos lo son más que otros, y se expresa con el factor de ponderación del tejido, que para piel es 0,02, para la superficie del hueso es 0,05 y para la médula ósea es 0,5. La combinación de dosis y área (alrededor del 3% del área de superficie corporal) da como resultado la dosis efectiva de una radiografía mano-muñeca. Un cálculo conservador es un riesgo de mortalidad a 40 años de $5,1 \times 10^{-8}$ para una radiografía de mano en un adolescente tomando como base una dosis de 0,00015 mSv. Por lo tanto, ya sea en la actividad clínica o de investigación, el riesgo es mínimo.

A partir de 1898 se han publicado diferentes estudios dirigidos a la lectura e interpretación de la ma-

duración ósea, aunque la mayoría de ellos se caracterizan por comparar la radiografía de mano y muñeca no dominante, generalmente la izquierda, del paciente con diferentes estándares, valorando y promediando la madurez de varios huesos, seguida de la designación de la edad ósea. Su determinación se efectúa mediante la comparación, bien sea por el radiólogo o por el médico solicitante, de la forma y el tamaño de los huesos de la muñeca y mano con una serie radiográfica estandarizada y evolutiva representativa del desarrollo esquelético. De ellos, los de uso más frecuente son el atlas radiográfico de Greulich y Pyle (G&P) y otro que utiliza un método de puntuación diseñado por Tanner y Whitehouse.

El atlas de Greulich y Pyle presenta dos series de radiografías de la mano y muñeca izquierda, de varones y niñas respectivamente, de tal manera que este método permite comparar la radiografía del paciente con un catálogo de imágenes radiográficas de referencia, cada una de las cuales corresponde a una edad ósea y sexo. Aunque para su manejo es necesario cierto grado de experiencia para tener la capacidad de reconocer en la radiografía los indicadores de madurez, la ventaja indudable del método de G&P es su sencillez e incluso rapidez para la interpretación en la propia consulta clínica. Los autores recomiendan que primero se valore globalmente la radiografía y que después se analicen los indicadores de madurez de 30 huesos de la muñeca y la mano (epífisis del cúbito y del radio, huesos del carpo y epífisis de los metacarpianos, así como las falanges de los cinco dedos). El promedio de la puntuación obtenida sería la edad ósea. La realidad, sin embargo, es que la mayoría de los usuarios inspeccionan solo algunos de estos o visualizan y comparan la radiografía del paciente con las del atlas manera global. En el caso de un observador experimentado que haga el análisis de manera general, en el 95% de los casos la edad ósea estimada estaría alrededor de ± 6 meses la edad real.

El método de Tanner y Whitehouse publicado en 1962 (TW1) y modificado en 1975 (TW2) se basa en la aplicación de puntuaciones a los indicadores de madurez observables en los huesos individuales de la mano y la muñeca. Existen tres modalidades de valoración: TW2, que analiza y puntúa 20 huesos (epífisis del cúbito y el radio, huesos del carpo excepto el pisiforme, metacarpianos y falanges del 1, 3 y 5 dedos); TW-carpo, que valora únicamente los huesos del carpo; y TW-RUS, que evalúa y puntúa 13 huesos (epífisis del cúbito y del radio, 1, 3, y 5 metacarpianos y falanges proximales, medias y distales del pulgar, 3 y 5 dedos). La edad ósea se calcula a partir de la suma de las puntuaciones. De todas ellas, la modalidad TW2-RUS es la más utilizada, aunque requiere más tiempo para su interpre-

tación que el método de G&P. En 2001 se publicó el método TW3, que actualiza la relación entre la puntuación total de madurez ósea y la tendencia secular.

Estos métodos y otros menos utilizados requieren un entrenamiento por parte del lector para aminorar los errores intra- e interobservador. En los últimos años, la automatización de la lectura de la edad ósea mediante herramientas basadas en inteligencia artificial ha adquirido relevancia clínica. Sistemas como BoneXpert y modelos más recientes de *deep learning* han demostrado reducir la variabilidad intra- e interobservador, mejorar la reproducibilidad en estudios multicéntricos y facilitar el seguimiento longitudinal del paciente. No obstante, estas herramientas deben considerarse complementarias y no sustitutivas de la valoración experta, ya que pueden perder precisión en pacientes con displasias óseas, deformidades, enfermedades crónicas o patrones madurativos extremos. Además, la mayoría de los algoritmos han sido entrenados en poblaciones concretas, por lo que su generalización exige validación externa en diferentes grupos étnicos y contextos clínicos.

De hecho, los avances en computación e informática, además de los progresos que en general se están dando en el campo de las imágenes en medicina, hace que la evaluación de la edad ósea a través de métodos automatizados resulte francamente atractiva. CASAS (*computer-assisted skeletal systems*), Bone Expert y CASMAS (*Computer-Aided Skeletal Maturity Assessment System*) son algunos de estos métodos en estudio. En Dinamarca se ha desarrollado un *software* conocido como BoneXpert. Este método reconstruye, a partir de las radiografías de la mano, los bordes de 15 huesos automáticamente y luego calcula las edades óseas 'intrínsecas' de los 13 huesos (radio, cúbito y 11 huesos cortos). Finalmente, transforma las edades óseas 'intrínsecas' en la edad ósea de G&P o TW. El método de reconstrucción ósea rechaza automáticamente imágenes con una morfología ósea anormal o una calidad de imagen muy baja. La ventaja obvia del uso de este *software* basado en la interpretación de la edad ósea de manera automatizada es la ausencia de variación entre lecturas. Esto podría significar una mejora significativa de la calidad de la valoración de la edad ósea, sobre todo en estudios multicéntricos. No obstante, tiene el inconveniente de que, si hay una importante variación entre la edad ósea asignada a alguno de los huesos, se dificulta la lectura final. Asimismo, si bien se obtiene la edad ósea, el radiólogo o el endocrinólogo pediatra deberían valorar visualmente la radiografía, ya que esta, como es conocido, puede aportar información relevante para el diagnóstico del paciente aparte de la edad ósea. Por ejemplo, un cuarto metacarpiano corto puede sugerir un síndrome de Turner.

Otras técnicas de imagen, como la resonancia magnética y la ecografía, también se están investigando como herramienta diagnóstica en la valoración de la maduración ósea. Se ha desarrollado un escáner de mano pediátrico para la evaluación de la edad ósea, aunque tiene como inconveniente requerir que el paciente esté inmóvil durante al menos 2 minutos 44 segundos, con la dificultad que esto supone en población pediátrica. También la ecografía se presenta como una interesante alternativa. Hay varios trabajos que intentan validar la evaluación de la edad ósea por este método: BonAge®, por ejemplo, es un instrumento que utiliza un apoyabrazos entre dos transductores para apoyar la mano y la muñeca del paciente, y las ondas ultrasónicas pasan a través del radio distal y de la epífisis cubital. Luego, su *software* utiliza un algoritmo basado en mediciones de la velocidad del sonido y la distancia entre los dos transductores para el cálculo de la edad ósea. Existe disparidad en los resultados obtenidos, ya que hay estudios que concluyen que existe una correlación elevada de los resultados obtenidos con este método y al compararlos con G&P y TW, mientras que otros autores concluyen que BonAge® no es un método válido para determinar la edad ósea. También SonicBone ha desarrollado otro dispositivo portátil, BAUST™, que utiliza un método cuantitativo de tecnología ultrasonográfica y señala que la edad ósea obtenida es comparable a la lectura de los métodos tradicionales. De todas maneras, la validez de estos sistemas requerirá la validación con estudios en cohortes mayores y en diferentes poblaciones y grupos étnicos.

Desde un punto de vista práctico, la principal aportación de estas nuevas tecnologías no es solo acelerar la lectura, sino aportar consistencia al seguimiento de pacientes con pubertad precoz, en quienes pequeñas diferencias seriadas pueden modificar decisiones terapéuticas. En consecuencia, el futuro más probable no será la sustitución del método convencional, sino un modelo híbrido en el que la inteligencia artificial actúe como apoyo a la interpretación clínica y radiológica.

La ecografía y su papel en el diagnóstico de la patología de la pubertad

Los estudios ecográficos constituyen una herramienta diagnóstica en el estudio de la patología puberal que aporta información relevante en la investigación de la etiopatogenia del cuadro clínico, especialmente en los casos de sospecha clínica de pubertad precoz periférica.

El conocimiento de la apariencia ecográfica normal de los órganos pélvicos es la base para el reconocimiento de los hallazgos patológicos. El ultrasonido es el estudio de imagen de elección para evaluar

los órganos pelvianos, especialmente en la niña, y sus indicaciones incluyen el estudio de quistes observados en ultrasonido fetal, malformaciones urogenitales en recién nacidos, pubertad precoz, flujo vaginal o sangrado anormal y amenorrea. El volumen uterino mayor de 2 mL ha mostrado un 89% de sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de la pubertad precoz. El hallazgo de un quiste ovárico de 9 mm o más en una niña con pubertad precoz es muy sugestivo de pubertad precoz periférica debido a la secreción autónoma de estrógenos ováricos; en estos casos, el ovario contralateral está dentro de los límites de tamaño normal, pero el útero tiene una morfología y un tamaño puberal, debido a la estimulación estrógena. Por el contrario, las niñas con pubertad precoz central a menudo tienen quistes bilaterales pequeños (<9 mm).

En el varón, la ecografía testicular puede detectar microlitiasis testicular, que se encuentra en la mayoría de los niños con síndrome de McCune-Albright, tumores de las células de Sertoli y tumores de células de Leydig no palpables, y debe realizarse en casos de observarse asimetría testicular o pubertad precoz periférica. Los tumores de células de Leydig representan alrededor del 1-3% de todos los tumores testiculares. Aproximadamente el 20% de los casos ocurren en pacientes menores de 10 años de edad y son con frecuencia unilaterales y solitarios, pero el 3% son bilaterales. Estos tumores producen esteroides sexuales y dan lugar a síntomas de pubertad precoz. Alrededor del 10-15% de los tumores de células de Leydig son malignos.

Ecografía

La ultrasonografía o ecografía es un estudio versátil y muy útil por su accesibilidad e inocuidad como prueba complementaria para el diagnóstico y seguimiento en el campo de la endocrinología pediátrica. Ya se comentó en la sección anterior la utilidad que podría tener incluso en la determinación de la maduración ósea. Aunque donde adquiere, sin duda, relevancia es en la evaluación de las características de los órganos sexuales en niñas y niños, y también en la evaluación de las alteraciones suprarrenales.

Esta técnica de imagen resulta de primera elección para la evaluación de la anatomía normal de la pelvis, los ovarios y los testículos, y, en consecuencia, en la evaluación de la pubertad normal y patológica. Una interpretación adecuada de los hallazgos ecográficos requiere que el ecografista esté familiarizado con la apariencia de los órganos y las características evolutivas de los mismos dependientes de la edad del paciente.

El mejor método de imagen para explorar el tamaño y la morfología de los órganos pélvicos femeninos es la ecografía (Fig. 1). El útero neonatal está agrandado debido a la influencia de las hormonas maternas y el cérvix es más grande que el fundus. La longitud máxima del útero es de 3,4 cm, y el diámetro anteroposterior promedio es de 1,4 cm, con un máximo de 2,1 cm. En la gran mayoría de las recién nacidas, la banda endometrial es visible como una línea ecógena que puede estar rodeada por un halo hipoecoico. Después de los primeros meses de vida, el útero es recto y de configuración tubular, con el cuello uterino del mismo tamaño o ligeramente más largo que el fondo uterino. La longitud media es de 3,3 cm, con un límite de hasta 4-4,5 cm a los 7 años de edad. El límite superior de normalidad para el diámetro anteroposterior del útero prepuberal es de 1 cm. El revestimiento endometrial generalmente no es visible, aunque con transductores de alta frecuencia podría verse. Al inicio de la pubertad, debido a la influencia estrogénica, se observa un agrandamiento mayor del fondo uterino con respecto al cuello uterino, la línea endometrial se podría observar y el útero adquiere la forma de pera característica de la mujer.

Los ovarios se pueden visualizar en la ultrasonografía transabdominal en la mayoría de las niñas prepúberes. El tamaño y la apariencia del ovario en las niñas son variables. En los primeros meses de vida, el volumen medio de los ovarios es de 1,06 cm³, con un límite superior de 3,6 cm³. Este volumen máximo disminuye a 2,7 cm³ a la edad de 12 meses, luego a 1,7 cm³ entre el primer y el segundo año de vida. Después de los 2 años, el volumen medio permanece por debajo de 1 mL hasta los 7 años. El ovario prepuberal entre los 2 y 7 años de edad suele ser homogéneo, pero muchas niñas tienen algunos folículos pequeños (<9 mm). Se han encontrado folículos pequeños en el 84% de los ovarios en niñas menores de 2 años y en al menos la mitad de las niñas prepúberes mayores de 2 años. Solo un porcentaje pequeño de niñas sanas en edad prepuberal tienen quistes más grandes (>9 mm).

Los ovarios de pacientes con pubertad precoz e incluso con telarquía prematura aislada o adrenarquía pueden tener un ovario con una morfología madura con seis o más quistes pequeños o incluso mayores de 9 mm. No obstante, para muchos clínicos el tamaño y la forma del útero son unos indicadores de estimulación estrogénica más confiables que el tamaño y las características del ovario.

Sin embargo, el rendimiento de la ecografía pélvica debe interpretarse con cautela. Ningún parámetro aislado –ni el volumen uterino, ni el tamaño ovárico, ni la presencia de folículos– discrimina por sí solo de forma absoluta entre pubertad precoz central,

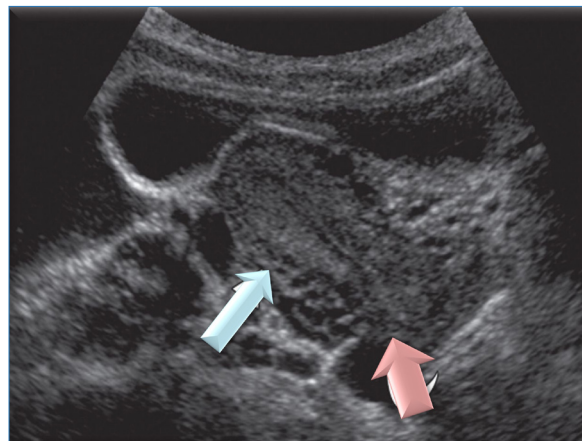


Figura 1. Imagen ecográfica que muestra la morfología del útero prepuberal. Se observa que el cuerpo uterino (flecha azul) es más grande que el cuello uterino (flecha rosa). Adaptado de (5).

variantes normales y situaciones transitorias. Su mayor utilidad reside en la combinación de varios hallazgos morfológicos con la edad de la paciente, la progresión clínica y los datos hormonales. En este sentido, una morfología uterina estrogénica, con aumento del fondo respecto al cérvix y visualización endometrial, suele aportar mayor valor diagnóstico que el tamaño ovárico aislado.

Como innovación emergente, el estudio Doppler uterino y ovárico se ha propuesto como marcador funcional de exposición estrogénica, al reflejar cambios en la vascularización y en los índices de resistencia. Aunque sus resultados son prometedores, su uso todavía no está estandarizado y por el momento debe considerarse complementario y preferentemente circunscrito a centros con experiencia.

En el varón, la ecografía y los transductores de alta frecuencia permiten identificar perfectamente a los testículos en el interior del escroto o en el canal inguinal. Los testículos de un neonato son bastante pequeños. Aumentan lentamente de tamaño hasta la pubertad, cuando la liberación de gonadotropinas provoca un agrandamiento rápido de los testículos. Aparte de su reducido tamaño, los testículos de los niños pequeños son similares en su patrón ecográfico al de etapas posteriores del desarrollo. Su morfología es ovoide, con un apéndice superior en forma de coma que corresponde al epidídimo y un contenido con un patrón ecógeno medio y homogéneo.

Resonancia magnética

En todos los casos de pubertad precoz central progresiva, la resonancia magnética cerebral debería realizarse para determinar si existe una lesión hipotálamo-hipofisaria. La prevalencia de estas altera-

ciones es más alta en varones (40-90 %) que en niñas (8-33%) con pubertad precoz, aunque, cuando la pubertad en ellas se inicia después de los 6 años, la prevalencia puede disminuir a un 2%, según algunos estudios. Algunos autores han intentado desarrollar algoritmos diagnósticos para la toma de decisión de realización de resonancia magnética basados en la edad y niveles de estradiol que podría excluir la necesidad de su realización en un tercio de las niñas, aunque no han sido validados. Hay estudios que señalan que a una menor edad, una rápida progresión de la pubertad y altas concentraciones de estradiol son factores que pueden predecir un mayor riesgo de anomalías cerebrales. En este sentido, hay autores que señalan, basándose en sus observaciones, que niñas que presentaban hamartomas hipotalámicos eran menores de 6 años y tenían elevadas las medias tanto basales como estimuladas de hormona luteinizante, la *ratio* hormona luteinizante:hormona foliculoestimulante, las concentraciones de estradiol y también la longitud uterina. Sin embargo, esta información no parece ser predictiva claramente de lesión cerebral, ya que todos los parámetros se superponen ampliamente en las niñas con y sin lesiones cerebrales. Este punto merece una actualización importante. Aunque históricamente se recomendó la resonancia magnética cerebral de forma amplia en la pubertad precoz central, la evidencia acumulada en la última década apoya un enfoque más estratificado. En niños y en niñas menores de 6 años, la rentabilidad diagnóstica continúa siendo suficiente para justificar su realización sistemática. En cambio, en niñas entre 6 y 8 años sin síntomas neurológicos, sin progresión rápida y con perfil clínico-hormonal compatible con forma idiopática, la probabilidad de encontrar una lesión del sistema nervioso central clínicamente relevante es baja.

La resonancia magnética permite valorar las características anatómicas de la región hipotálamo-hipofisaria y detectar alteraciones congénitas, quistes hipofisarios, hamartomas del *tuber cinereum* (Fig. 2), lesiones tumorales hipotalámicas e hipofisarias, como el craneofaringioma y el astrocitoma, así como tumores de la región pineal, entre otros. De ellos, el hamartoma hipotalámico es la lesión del sistema nervioso central que con más frecuencia se relaciona con casos de pubertad precoz central, especialmente cuando la clínica se presenta a edades tempranas. Los hamartomas pueden ser sésiles (intrahipotalámicos) o pedunculados (parahipotalámicos). Los pedunculados son los que más se asocian con pubertad precoz central.

También se han encontrado en pacientes con pubertad precoz hallazgos incidentales en la resonancia magnética cerebral que no parecen estar relacionados con el cuadro clínico y que generan preocupación en la familia y, en ocasiones, estudios

repetitivos innecesarios. Entre los más frecuentemente descritos, el 11% de los casos, se encuentran agrandamiento de la glándula, microadenomas y quistes pineales.

La resonancia magnética cerebral no parece ser útil en pacientes con historia familiar de pubertad precoz central. En estos casos, los estudios genéticos podrían preceder la resonancia magnética del cerebro, que podría posponerse al resultado del estudio genético o incluso evitar su realización, por ejemplo, en pacientes portadores de mutaciones de pérdida de función en *MKRN3*, causa frecuente de enfermedad familiar, ya que no muestran alteraciones en la resonancia magnética.

La historia familiar de pubertad precoz y la identificación de variantes patógenas en genes como *MKRN3* o *DLK1* obligan, además, a reinterpretar el papel de la resonancia magnética en determinados subgrupos. En estos pacientes, la genética no sustituye a la evaluación clínica, pero sí puede reducir la necesidad de neuroimagen urgente y apoyar una estrategia más personalizada, especialmente cuando el fenotipo es típico y no existen signos de alarma neurológica.

La genética ha pasado de ocupar un papel marginal a constituir uno de los elementos más relevantes en la comprensión de la pubertad precoz central idiopática y familiar. La pérdida de función de *MKRN3* es actualmente la causa monogénica más frecuente de pubertad precoz central familiar, y alteraciones en *DLK1*, así como en otros genes implicados en la regulación del eje hipotalámico-hipofiso-gonadal, amplían el espectro etiológico. Desde el punto de vista práctico, el valor de la genética radica en tres aspectos: confirmar un diagnóstico etiológico en familias con varios afectados, reforzar

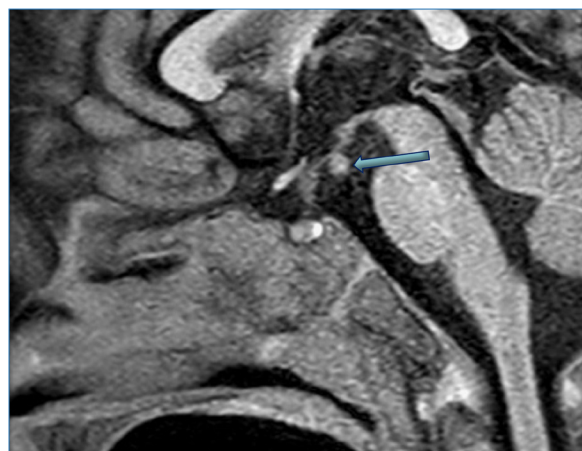


Figura 2. Resonancia magnética cerebral centrada en la región selar en la que se identifica (flecha) un hamartoma del tuber cinereum en un niño de 1 año de edad con pubertad precoz.

la probabilidad de una forma no tumoral y contribuir a seleccionar mejor qué pacientes precisan una estrategia de imagen más intensiva. Por ello, en centros con disponibilidad, el estudio genético debe contemplarse en niñas y niños con antecedentes familiares, inicio muy precoz sin lesión demostrable o recurrencia del fenotipo en varias generaciones.

Conclusiones

Los estudios de imagen en el diagnóstico de la pubertad precoz deben aplicarse de forma racional y estratificada. La integración endocrinológica y radiológica permite maximizar el rendimiento diagnóstico y minimizar pruebas innecesarias. El enfoque individualizado constituye el estándar actual en la práctica especializada. En el modelo diagnóstico más preciso y menos intervencionista, la edad ósea, la ecografía, la resonancia magnética y la genética se utilizan de manera complementaria y no como pruebas aisladas. La integración de herramientas automatizadas, criterios clínicos de riesgo y medicina de precisión permitirá probablemente mejorar la selección de pacientes, disminuir exploraciones innecesarias y aumentar la eficiencia diagnóstica en las unidades de endocrinología pediátrica.

Las pruebas de imagen en la evaluación de la pubertad y patología asociada continúan siendo parte de las pruebas complementarias fundamentales para efectuar una adecuada aproximación diagnóstica y un seguimiento clínico y terapéutico. Estas solo son útiles en el contexto de una evaluación clínica exhaustiva que incluya una anamnesis, una exploración física y auxológica completa, y la realización de pruebas bioquímicas e incluso genéticas. La integración de estos aspectos es la única forma de llegar a una aproximación diagnóstica del cuadro clínico y además permite valorar el momento apropiado para el inicio y el fin del tratamiento en el paciente que lo requiera.

Bibliografía

1. Nathan BM, Palmert MR. Regulation and disorders of pubertal timing. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34: 617-41.
2. Carel JC, Léger J. Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2366-77.
3. Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 265-74.
4. Lazar L, Phillip M. Pubertal disorders and bone maturation. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2012; 41: 805-25.
5. Chung EM, Biko DM, Schroeder JW, Cube R, Conran RM. From the radiologic pathology archives: precocious puberty: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2012; 32: 2071-99.
6. Martin DD, Wit JM, Hochberg Z, Sävendahl L, van Rijn RR, Fricke O, et al. The use of bone age in clinical practice— part 1. *Horm Res Paediatr* 2011; 76: 1-9.
7. Martin DD, Wit JM, Hochberg Z, van Rijn RR, Fricke O, Werther G, et al. The use of bone age in clinical practice— part 2. *Horm Res Paediatr* 2011; 76: 10-6.
8. Greulich WW, Pyle S. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. *Am J Med Sci* 1959; 238: 393.
9. Tanner JM, Whitehouse RH, Cameron N, Marshall WA, Healy MJR, Goldstein H. Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height, 2nd ed. London: Academic Press; 1983.
10. De Sanctis V, Di Maio S, Soliman AT, Raiola G, Elalaily R, Millimaggi G. Hand X-ray in pediatric endocrinology: skeletal age assessment and beyond. *Indian J Endocrinol Metab* 2014; 18 (Suppl 1): S63-71.
11. Bull RK, Edwards PD, Kemp PM, Fry S, Hughes IA. Bone age assessment: a large scale comparison of the Greulich and Pyle, and Tanner and Whitehouse (TW2) methods. *Arch Dis Child* 1999; 81: 172-3.
12. Tanner JM, Whitehouse RH, Healy MJR. A new system for estimating the maturity of the hand and wrist, with standards derived from 2600 healthy British children. Part II. The scoring system. Paris, International Children's Centre; 1962.
13. Tanner JM, Whitehouse RH, Cameron N. Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW2 method), 2 ed. London: Academic Press Limited; 1975.
14. Tanner JM, Healy MJR, Goldstein H, Cameron N. Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW3 method). 3 ed. London: Saunders; 2001.

15. Satoh M. Bone age: assessment methods and clinical applications. *Clin Pediatr Endocrinol* 2015; 24: 143-52.
16. Thodberg HH, Kreiborg S, Juul A, Pedersen KD. The BoneXpert method for automated determination of skeletal maturity. *IEEE Trans Med Imaging* 2009; 28: 52-6.
17. Terada Y, Kono S, Tamada D, Uchiumi T, Kose K, Miyagi R, et al. Skeletal age assessment in children using an open compact MRI system. *Magn Reson Med* 2013; 69: 1697-702.
18. Terada Y, Kono S, Uchiumi T, Kose K, Miyagi R, Yamabe E, et al. Improved reliability in skeletal age assessment using a pediatric hand MR scanner with a 0.3T permanent magnet. *Magn Reson Med Sci* 2014; 13: 215-9.
19. Mentzel HJ, Vilser C, Eulenstein M, Schwartz T, Vogt S, Böttcher J, et al. Assessment of skeletal age at the wrist in children with a new ultrasound device. *Pediatr Radiol* 2005; 35: 429-33.
20. Shimura N, Koyama S, Arisaka O, Imataka M, Sato K, Matsuura M. Assessment of measurement of children's bone age ultrasonically with Sunlight BonAge. *Clin Pediatr Endocrinol* 2005; 14 (Suppl 24): S17-20.
21. Khan KM, Miller BS, Hoggard E, Somani A, Sarafoglou K. Application of ultrasound for bone age estimation in clinical practice. *J Pediatr* 2009; 154: 243-7.
22. Rachmiel M, Naugolni L, Mazor-Aronovitch K, Koren-Morag N, Bistrizter T. Bone age assessments by quantitative ultrasound (SonicBone) and hand x-ray based methods are comparable. *Isr Med Assoc J* 2017; 19: 533-8.
23. Rovira i Gols A, Sentis i Crivellé M, Bertomeu Valecillos M. Diagnóstico por la imagen en endocrinología pediátrica. En M, Tratado de Endocrinología Pediátrica. IV Edición. McGraw Hill Interamericana 2009: 913-941.
24. Lea WW, Hong SJ, Nam HK, Kang WY, Yang ZP, Noh EJ. External validation of deep learning-based bone-age software: a preliminary study with real world data. *Sci Rep* 2022 Jan 24; 12: 1232.
25. Asăvoaie C, Fufezan O, Coșarcă M. Ovarian and uterine ultrasonography in pediatric patients. Pictorial essay. *Med Ultrason* 2014; 16: 160-7.
26. Badouraki M1, Christoforidis A, Economou I, Dimitriadis AS, Katzos G. Sonographic assessment of uterine and ovarian development in normal girls aged 1 to 12 years. *J Clin Ultrasound* 2008; 36: 539-44.
27. Badouraki M1, Christoforidis A, Economou I, Dimitriadis AS, Katzos G. Evaluation of pelvic ultrasonography in the diagnosis and differentiation of various forms of sexual precocity in girls. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 819-27.
28. Stranzinger E1, Strouse PJ. Ultrasound of the pediatric female pelvis. *Semin Ultrasound CT MR* 2008; 29: 98-113.
29. Chalumeau M, Chemaitilly W, Trivin C, Adan L, Bréart G, Brauner R. Central precocious puberty in girls: an evidence-based diagnosis tree to predict central nervous system abnormalities. *Pediatrics*. 2002; 109: 61-7
30. Mogensen SS, Aksglaede L, Mouritsen A, Sørensen K, Main KM, Gideon, et al. Pathological and incidental findings on brain MRI in a single-center study of 229 consecutive girls with early or precocious puberty. *PLoS One*. 2012; 7: e29829
31. Pedicelli S, Alessio P, Scirè G, Cappa M, Cianfarani S. Routine screening by brain magnetic resonance imaging is not indicated in every girl with onset of puberty between the ages of 6 and 8 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 4455-61.
32. Abreu AP, Dauber A, Macedo DB, Noel SD, Brito VN, Gill JC, et al. Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3. *N Engl J Med* 2013; 368: 2467-75.
33. Neely EK, Crossen SS. Precocious puberty. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2014 Oct; 26: 332-8.
34. Fanis P, Skordis N, Toumba M, Papaioannou N, Makris A, Kyriakou A, et al. Central precocious puberty caused by novel mutations in the promoter and 5'-utr region of the imprinted MKRN3 gene. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10: 677.
35. Sopher AB, Oberfield SE, Witchel SF. Disorders of puberty in girls. *Semin Reprod Med* 2022; 40: 3-15.
36. Maione L, Bouvattier C, Kaiser UB. Central precocious puberty: recent advances in understanding the aetiology and in the clinical approach. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2021; 95: 542-55.

Diferentes tratamientos para un mismo objetivo: inducir la pubertad

Different treatments for the same objective: inducing puberty

Marta Toledo Amor, Francisco Javier Mejorado Molano, Leandro Soriano Guillén

Unidad de Endocrinología Infantil. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid. Universidad Autónoma de Madrid

Resumen

Para la inducción de la pubertad, deberá tenerse en cuenta la etiología del retraso puberal: retraso constitucional del crecimiento y pubertad (RCCP), hipogonadismo hipergonadotropo e hipogonadismo hipogonadotropo permanente.

En el varón, el tratamiento del RCCP suele ser expectante, y se reservan ciclos cortos de testosterona (>14 años) solo si existe repercusión psicosocial. Para el hipogonadismo permanente, se distinguen dos escenarios: a) hipogonadismo hipergonadotropo: el tratamiento de elección es la testosterona depot intramuscular con incremento progresivo de la dosis a lo largo de dos a tres años hasta alcanzar la dosis de adulto. Como segunda opción, puede plantearse la testosterona tópica; y b) hipogonadismo hipogonadotropo: se plantea la disyuntiva entre el empleo de testosterona o de gonadotropinas. La combinación de hormona foliculostimulante recombinante y gonadotropina coriónica humana incrementa el tamaño testicular y parece mejorar las probabilidades de fertilidad futura, a pesar de ser un tratamiento de coste elevado y de mayor dureza de administración.

En la mujer, al igual que en el varón, la actitud ante un RCCP suele ser expectante. En mujeres, tanto para el hipogonadismo hipergonadotropo como para el hipogonadismo hipogonadotropo permanente, se prioriza el empleo de 17- β -estradiol transdérmico por su mayor biodisponibilidad y su mejor

perfil hepático. Se recomienda iniciar entre los 11 y los 12 años, con dosis nocturnas mínimas y ajustes semestrales durante aproximadamente dos años. Con posterioridad, se asociará progesterona.

Como líneas de trabajo futuras, se plantea la necesidad de nuevas formulaciones específicas de testosterona y estradiol para la inducción puberal, así como la unificación internacional de los protocolos de administración de gonadotropinas.

Abstract

For the induction of puberty, the etiology of pubertal delay must be considered, including Constitutional delay of growth and puberty (CDGP), hypergonadotropic hypogonadism, and permanent hypogonadotropic hypogonadism.

In males, the management of CDGP is usually expectant, reserving short cycles of testosterone (>14 years) only if there are psychosocial repercussions. For permanent hypogonadism, there are two scenarios: a) hypergonadotropic hypogonadism: the treatment of choice is IM depot testosterone with a gradual increase in the dose over two to three years until the adult dose is reached. Topical testosterone may be considered as a second option; b) hypogonadotropic hypogonadism: the choice is between testosterone or gonadotropins. The combination of recombinant FSH and hCG increases testicular size and appears to improve the chances of future fertility, despite being a costly treatment that is difficult to administer.

In women, as in men, the attitude towards PRH is usually expectant. In women, transdermal 17- β -oestradiol is preferred for both hypergonadotropic and permanent hypogonadotropic hypogonadism, due to its greater bioavailability and better hepatic

Correspondencia:

Leandro Soriano Guillén
Jefe de Servicio de Pediatría Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Profesor Titular de Pediatría Universidad Autónoma de Madrid
E-mail: lsoriano@fjd.es
E-mail: leandro.soriano@uam.es

profile. It is recommended to start between the ages of 11 and 12 years, with minimal nighttime doses and six-monthly adjustments for approximately two years. Subsequently, progesterone was added.

Future research should focus on developing new specific formulations of testosterone and estradiol for pubertal induction, as well as the international standardization of gonadotropin administration protocols.

Introducción

La pubertad retrasada se define clásicamente como la ausencia de signos de activación del eje hipotalámico-hipofísico-gonadal más allá de un límite de edad aproximadamente 2-2,5 desviaciones estándar por encima de la media poblacional. En la práctica clínica, esto corresponde a la falta de desarrollo mamario (telarquia) a los 13 años en las niñas y a la ausencia de crecimiento testicular (volumen < 4 mL) a los 14 años en los niños.

El retraso puberal constituye un motivo frecuente de consulta y afecta aproximadamente al 2% de los adolescentes. La causa más común es el retraso constitucional del crecimiento y la pubertad (RCCP), una variante extrema de la normalidad que explica entre el 60 y el 80% de los casos en los varones y entre el 30 y el 55% en las niñas. En orden de frecuencia, le sigue el hipogonadismo hipogonadotropo funcional o transitorio, presente en ~20-30% de los casos en ambos sexos. Menos habitualmente, el retraso puberal obedece a un hipogonadismo permanente, ya sea de origen central (hipogonadismo hipogonadotropo congénito o adquirido, como en el síndrome de Kallmann u otras deficiencias de gonadotropinas) o de origen periférico (hipogonadismo hipergonadotropo congénito o adquirido).

Un inicio tardío de la pubertad conlleva consecuencias importantes para el bienestar físico y psicológico del paciente. Así pues, en las primeras etapas de la adolescencia, la afectación del crecimiento y la ausencia de caracteres sexuales secundarios suelen perjudicar la autoestima y la integración social de estos adolescentes. Como consecuencia, no es infrecuente la aparición de cuadros ansiosos y depresivos. Por otra parte, a medio y largo plazo, el hipogonadismo puede aumentar el riesgo de aparición de osteoporosis y de incremento del riesgo cardiovascular, debido a la alteración del perfil lipídico y del metabolismo hidrogenocarbonado.

Inducción del desarrollo puberal en el varón

El objetivo de la inducción puberal en varones con retraso puberal es desencadenar de forma segura

y progresiva los cambios físicos y hormonales propios de la pubertad masculina, emulando la secuencia fisiológica habitual de una pubertad normal. No obstante, conviene señalar que la estrategia terapéutica y el momento de inicio variarán según la etiología subyacente del retraso.

Retraso constitucional del crecimiento y pubertad

Como se ha comentado previamente, el RCCP es la causa más frecuente de retraso puberal masculino y constituye una variante extrema de la normalidad. Por ello, aunque presentan una adquisición más retrasada y lenta de los caracteres sexuales secundarios, alcanzarán un desarrollo puberal normal. De esta forma, en general, no requieren tratamiento médico para inducir la pubertad.

En situaciones particulares en las que se evidencie una repercusión psicológica significativa, puede considerarse una inducción puberal transitoria con andrógenos para aliviar el impacto psicosocial; habitualmente, no antes de los 14 años de edad cronológica. A partir de esa edad, puede administrarse un ciclo corto de testosterona en dosis bajas durante 3-6 meses. Un esquema habitualmente utilizado consiste en la administración mensual de 50 mg de testosterona por vía intramuscular durante 3-6 meses, con reevaluaciones periódicas. Otra opción, aunque con menor experiencia, es la administración de gel transdérmico en una dosis de 10 mg/día durante 3-6 meses. Si tras este ciclo de terapia con andrógenos se objetiva un incremento del tamaño testicular (>4 mL), ello sugiere que el eje hipotalámico-hipofisario se ha activado y confirma el diagnóstico de RCCP, lo que permite suspender el tratamiento. Por el contrario, si no hay cambios clínicos tras este ciclo inicial, se mantiene la observación estrecha; en casos seleccionados podría repetirse un segundo ciclo de tres a seis meses. Conforme el adolescente se acerca a los 17-18 años sin objetivarse un aumento del tamaño testicular, aumenta la probabilidad de que se trate de hipogonadismo permanente, ya sea de origen central o periférico.

Hipogonadismo hipergonadotropo

El tratamiento de elección es la testosterona intramuscular (i.m.) en formulaciones de depósito (Tabla 1), administrada en dosis crecientes de forma escalonada para intentar imitar el patrón de una pubertad normal. El objetivo es iniciar con una dosis baja que induzca cambios puberales progresivos e ir aumentándola gradualmente cada seis meses aproximadamente, de modo que, tras 2-3 años se alcance la dosis de reemplazo adulta.

Tabla 1. Diferentes formulaciones de testosterona.

| Medicación | Formulación | Dosis | Vía de administración | Ventajas | Desventajas |
|---|--|---|-----------------------|---|--|
| Cipionato de testosterona | Ampollas (Testex prolongatum®): 100 mg/2 mL 250 mg/2 mL | Inicial: 50 mg/4 semanas Mantenimiento: 250 mg/2-4 semanas | i.m. | Buena adherencia Alta experiencia clínica Bajo precio | Dolor con el pinchazo Variabilidad de niveles plasmáticos Riesgo de poliglobulia |
| Enantato de testosterona^a | Ampollas 250 mg/mL | Inicial: 50 mg/4 semanas Mantenimiento: 250 mg/2-4 semanas | i.m. | Buena adherencia Alta experiencia clínica Bajo precio | Dolor con el pinchazo Variabilidad de niveles plasmáticos Riesgo de poliglobulia |
| Propionato de testosterona^a | Ampollas (Testex®): 25 mg/mL | Inicial: 25 mg cada 2-3 días Mantenimiento: 100-150 mg/2-3 días | i.m. | Inicio de actuación más rápida | Vida media más corta → mayor número de pinchazos |
| Undecanoato de testosterona | Ampollas (Reandrón®): 1.000 mg/4 mL | Inicial: 250 mg/cada 10-12 semanas Mantenimiento: 1.000 mg/10-14 semanas | i.m. | Menor número de pinchazos Concentración de testosterona más estable | No recomendado en pediatría |
| | Comprimidos ^a : 40 mg | Inicial: 40 mg/día Mantenimiento: 80 mg/día | Oral | Evita el pinchazo | Peor adherencia Biodisponibilidad variable |
| Testosterona transdérmica | Gel: - 1% (Testim®) - 2% (Itnogen®) Parche ^a : - 1,2 mg - 1,8 mg - 2,4 mg | Inicial: 5-10 mg/día Mantenimiento: 60-80 mg/día | Transdérmica | Evita el pinchazo Fácil administración Menor riesgo de picos hormonales | Transmisión a terceros por contacto Peor adherencia Precio elevado |

^a Medicación extranjera.

La existencia de un diagnóstico precoz de hipogonadismo hipergonadotropo nos permitirá iniciar esta terapia más tempranamente. Así pues, podría valorarse su inicio a partir de los 12 años. ¿Y de qué forma? Generalmente, se plantea un protocolo en el que se inicia la terapia con enantato de testosterona en una dosis de 50 mg i.m. cada cuatro semanas durante seis meses. Con posterioridad, se incrementa la dosis en 25-50 mg de forma semestral, hasta alcanzar la dosis adulta típica de mantenimiento de 200-250 mg i.m. cada 3-4 semanas. Llegados a este punto, algunos autores preconizan el uso de undecanoato de testosterona a una dosis de 1.000 mg, por vía i.m., que se debe administrar cada 10-12 semanas.

La evidencia científica disponible sobre la testosterona transdérmica en la inducción de la pubertad es muy limitada. A nuestro entender, debería considerarse como segunda opción terapéutica si se presentan efectos adversos con la terapia por vía i.m. y/o existe fobia a las agujas. Una opción de inducción de la pubertad mediante terapia transdérmica sería la siguiente: administración de 10 mg de gel de testosterona cada dos días durante seis meses. Después, 10 mg al día durante otros seis meses. Posteriormente, incremento progresivo de la dosis durante 24-36 meses, hasta alcanzar la dosis adulta, que oscila entre 50 y 80 mg/día. Presenta una serie de ventajas, como evitar el dolor de la inyección y lograr que las concentraciones sanguíneas sean más estables. Por contra, tiene un mayor

coste; hay que administrarlo diariamente y existe la posibilidad de transmisión piel con piel.

¿Cuál sería la pauta si el diagnóstico fuera más tardío? Pues dependerá de: a) la edad del paciente; b) si se trata de una pubertad retrasada o detenida; y c) la experiencia del centro. No es lo mismo plantear un tratamiento de inducción de la pubertad a los 15 años que a los 17, por ejemplo. Ni tampoco si nos enfrentamos a un retraso puberal o a una pubertad detenida con ciertos cambios puberales en un hipogonadismo hipergonadotropo. Ante estas situaciones de diagnóstico tardío, el tratamiento con testosterona suele iniciarse con dosis mayores y la dosis adulta suele alcanzarse en un menor plazo.

El síndrome de Klinefelter es la causa más frecuente de hipogonadismo hipergonadotropo. Si el diagnóstico se establece antes de comenzar el desarrollo puberal, estos niños precisan un seguimiento estrecho en consultas, de tal forma que, a partir de los 12-13 años, si se confirma que no han iniciado el desarrollo puberal por sí mismos y se evidencia elevación de la hormona luteinizante, puede plantearse el protocolo de inducción de la pubertad antes comentado. Sin embargo, si presentan un adecuado desarrollo puberal, ¿cuándo se plantearía el tratamiento hormonal? Pues bien, es preciso individualizar un seguimiento estrecho de estos pacientes que incluya un examen físico anual, junto con la cuantificación de testosterona y hormona luteinizante. Si en este seguimiento se objetiva una detención de la adquisición de caracteres sexuales secundarios y/o hipogonadismo bioquímico (valores de testosterona normales o en el límite inferior de la normalidad, junto con hormona luteinizante por encima de +2 desviaciones estándar para la edad, generalmente >10 UI/L), se valorará la administración de testosterona.

Hipogonadismo hipogonadotropo

En estos momentos, el abordaje terapéutico en varones con hipogonadismo central se basa en dos estrategias principales: a) administrar testosterona (como en el apartado hipogonadismo hipergonadotropo); y b) pautar gonadotropinas.

Mediante el tratamiento con testosterona no se consigue incrementar el tamaño testicular, mientras que la pauta de administración con gonadotropinas persigue incrementar el tamaño testicular a corto plazo y mejorar las opciones futuras de fertilidad. A pesar de las ventajas de esta segunda opción terapéutica, conviene señalar que es un tratamiento más agresivo para el paciente (frecuentes inyecciones semanales durante un largo periodo de tiempo), presenta un coste económico elevado y la res-

puesta clínica es variable (Tabla 2). Por otra parte, existen numerosos protocolos de administración de gonadotropinas para inducir la pubertad: a) gonadotropina coriónica humana + gonadotropina menopáusica humana; y b) hormona foliculoestimulante recombinante + gonadotropina coriónica humana en paralelo o de forma escalonada. Esto dificulta enormemente la obtención de datos homogéneos y su comparación con la inducción puberal mediante la terapia con testosterona.

En caso de seleccionar esta terapia, existen diversos regímenes terapéuticos según el tamaño testicular. De esta forma, si el tamaño es < 4 mL de Prader podría plantearse el siguiente protocolo: comenzar con hormona foliculoestimulante recombinante de 75 UI por vía subcutánea (s.c.) tres veces por semana durante tres a seis meses. Con posterioridad, se añadirá gonadotropina coriónica humana en una dosis de 250 UI, por vía s.c., dos veces a la semana. Este tratamiento conjunto se mantendrá durante seis meses. A continuación, podrá incrementarse la hormona foliculoestimulante recombinante en 25 UI cada seis meses, hasta un máximo de 150 UI, tres veces por semana, según el tamaño testicular y los niveles sanguíneos de hormona foliculoestimulante (4-6 UI/L). En paralelo, la gonadotropina coriónica humana se incrementará entre 250 y 500 UI cada seis meses, en función de los valores séricos de testosterona, hasta alcanzar un máximo de 1.500 UI tres veces por semana, lo que permita mantener valores mínimos de testosterona > 3 ng/mL. La idea es completar el desarrollo puberal a lo largo de dos años. Una vez completado y/o tras alcanzar un tamaño testicular de al menos 12 mL de Prader, se recomienda el cambio a testosterona i.m. de mantenimiento, en dosis adultas.

Si al comenzar el tratamiento el tamaño testicular es ≥ 4 mL, puede plantearse el uso de gonadotropina coriónica humana en monoterapia o en combinación con hormona foliculoestimulante recombinante, con incrementos paulatinos de la dosis, como se ha comentado previamente, hasta alcanzar un desarrollo puberal óptimo.

Otra alternativa que se planteó hace unos años fue el uso de hormona liberadora de gonadotropina pulsátil. En este caso, la experiencia es muy limitada y los datos de los que disponemos corresponden a estudios de hace más de una década. Así, los resultados sobre su eficacia comparativa con las gonadotropinas son contradictorios. Si a esto añadimos su elevado coste, su disponibilidad limitada y las molestias locales asociadas, todo ello hace que actualmente no se plantee como una opción terapéutica.

Tabla 2. Diferentes formulaciones de gonadotropinas.

| Medicación | Formulación | Dosis | Vía de administración |
|---------------------------------|--|-------------------------------------|-----------------------|
| hCG | Viales: - 500 UI/mL - 1.000 UI/mL - 2.500 UI/mL | 250-1.500 UI 2 veces por semana | s.c./i.m. |
| FSHr α | Viales: (Gonal F®) - 75 UI - 1.050 UI Plumas precargadas (Bemfola®): - 75 UI/0,125 mL - 150 UI/0,25 mL - 225 UI/0,375 mL - 300 UI/0,5 mL - 450 UI/0,75 mL Plumas precargadas (Gonal F®): - 300 UI - 450 UI - 900 UI Cartuchos (Ovaleap®): - 300 UI/0,5 mL - 450 UI/0,75 mL - 900 UI/1,5 mL | 37,5 a 150 UI, 2-3 veces por semana | s.c. |
| FSHr β | Vial: 100 UI/0,5 mL Cartuchos (Puregon®): - 300 UI/0,36 mL - 600 UI/0,72 mL - 900 UI/1,08 mL | Poca experiencia en pediatría | s.c./i.m. |
| LHr | Vial: 75 UI (Luvetris®) | 250-500 UI 2 veces por semana | i.m. |

FSHr: hormona foliculoestimulante recombinante; hCG: gonadotropina coriónica humana; i.m.: intramuscular; LHr: hormona luteinizante recombinante; s.c.: subcutánea.

Inducción en la mujer

En las adolescentes de sexo femenino, la inducción puberal tiene como finalidad desencadenar el desarrollo de caracteres sexuales secundarios, restablecer una velocidad de crecimiento adecuada, y permitir la maduración uterina y ósea normales en las que, por alguna razón, no han iniciado la pubertad espontáneamente. Al igual que en los varones, es imprescindible identificar la etiología del retraso puberal para guiar el tratamiento.

Retraso constitucional del crecimiento y pubertad

Aunque el RCCP es bastante menos frecuente en el sexo femenino que en el masculino, sigue siendo la causa más frecuente de retraso puberal entre las niñas. En la mayoría de los casos, no van a precisar tratamiento farmacológico. No obstante, al igual que se ha comentado con los varones, si a partir de los 13 años se evidencia una afectación psicológica relevante, puede plantearse el tratamiento hormonal con estrógenos en dosis bajas y en ciclos cortos de tres a seis meses.

En los últimos años, el uso de preparados de estrógenos naturales, como el 17- β -estradiol, ya sea en su forma oral o transdérmica (Tabla 3), ha aumentado progresivamente debido a su mayor eficacia en la inducción de la pubertad y a la menor frecuencia de efectos adversos. No obstante, no disponemos de presentaciones con dosis más bajas de estos preparados para el propósito de inducir la pubertad. Esto supone que debemos recurrir a métodos poco ortodoxos, como partir comprimidos o cortar parches transdérmicos.

A la hora de elegir entre el preparado oral y el transdérmico, solemos decantarnos por el uso de 17- β -estradiol por vía transdérmica, ya que presenta mayor biodisponibilidad y menor toxicidad hepática.

Para el RCCP, suele pautarse $\frac{1}{4}$ del parche de 25 $\mu\text{g}/\text{día}$, únicamente por las noches (lo que equivale a 4,16 $\mu\text{g}/\text{día}$), durante tres a seis meses. Si durante el seguimiento objetivamos la aparición de telarquia progresiva, se interpreta que el eje se ha activado y puede suspenderse el tratamiento. Por el contrario, si no hay aparición de telarquia, puede plantearse un segundo ciclo unos meses después. Si persiste

Tabla 3. Diferentes formulaciones de estrógenos.

| Medicación | Formulación | Dosis | Vía de administración | Ventajas | Desventajas |
|-------------------------|---|-----------------|-----------------------|---|---|
| 17-β-estradiol | Comprimidos: - 1 mg (Progynova®) - 2 mg ^a | 0,25-2 mg/día | Oral | Eficaz Perfil seguro Buena aceptación entre las pacientes | Se necesita inicialmente una dosis muy baja, difícil de administrar |
| 17-β-estradiol | Parches transdérmicos: - 25 µg (Estraderm®, Estradot®, Evopad®) - 37,5 µg (Estradot®) - 50 µg (Estraderm®, Estradot®, Evopad®) - 75 µg (Estradot® y Evopad®) - 100 µg (Estraderm® y Evopad®) | 6,25-100 µg/día | Transdérmica | Menor efecto procoagulante | Reacciones cutáneas Mala adherencia |
| Etinilestradiol* | Comprimidos: - 10 µg - 20 µg - 30 µg - 50 µg | 5-20 µg/día | Oral | Buena aceptación entre las pacientes | Mayor efecto procoagulante |

^a Medicación extranjera.

la ausencia de telarquia, debemos replantearnos el diagnóstico de RCCP.

Hipogonadismo

En el hipogonadismo hipogonadotropo funcional, el tratamiento deberá centrarse en revertir la causa de este. Si nos focalizamos en el hipogonadismo permanente, ya sea de origen central o periférico, congénito o adquirido, deberemos plantear una estrategia de inducción de la pubertad que dependerá del momento del diagnóstico. Si disponemos de un diagnóstico previo a la edad normal de inicio de la pubertad, estas niñas deben tener un régimen de visitas periódicas. Generalmente, entre los 11 y los 12 años de edad cronológica suele plantearse el inicio de la terapia hormonal para inducir la pubertad. Si el diagnóstico se realiza más tarde, variarán la dosis inicial y el tiempo total destinado a la inducción de la pubertad.

Existen diferentes protocolos de inducción de la pubertad en el hipogonadismo de la mujer. Todos ellos deben cumplir: a) comienzo con dosis bajas de estrógenos; b) incremento paulatino de las dosis de estrógenos para alcanzar un desarrollo puberal completo a lo largo de 2-3 años; c) vigilancia estrecha de la aparición de sangrado vaginal; d) monitorización clínica: grado de telarquia; y e) monitorización ecográfica: tamaño uterino.

Un posible protocolo de inducción de la pubertad consiste en la administración inicial de ¼ del parche de 25 µg, únicamente por la noche, durante seis meses (lo que equivale a 4,16 µg/día de uso nocturno). Después, ¼ del parche de 25 µg, solo por la noche, durante otros seis meses (lo que equivale a 6 µg/día de uso nocturno). Seguidamente, incrementos graduales semestrales: 12,5, 25 y 37,5 µg/día, hasta alcanzar una dosis de 50 µg/día. Una vez alcanzados el desarrollo mamario y uterino deseados (telarquia de grado IV y tamaño uterino por ecografía pélvica > 40 mm, con línea endometrial visible) o si existe sangrado vaginal recidivante, se asociará tratamiento con progestágenos durante 12-14 días al mes (progesterona micronizada, 200 mg/día). Con el doble objetivo de que la paciente tenga ciclo menstrual y sigamos favoreciendo la adquisición de caracteres sexuales, puede mantenerse la pauta del parche de 50 µg/día (uso nocturno) del día 1 al 21 y la de progesterona micronizada del día 14 al 25 del ciclo. Esta pauta podría mantenerse durante un año. Seguidamente, procederíamos al cambio a una pauta de un anticonceptivo, ya sea en forma oral o transdérmica.

En el supuesto de que surjan reacciones cutáneas a los parches y/o la paciente no desee utilizarlos, podremos plantear el empleo de 17-β-estradiol por vía oral. Para tal menester, disponemos de preparados de 1 y 2 mg. Inicialmente se aconseja comenzar con una dosis de 5 µg/kg/día durante seis meses. Después, incremento de 5 µg/kg/día cada 6-12

meses hasta alcanzar la dosis adulta, que es de aproximadamente 1-2 mg/día. Una vez alcanzado el tamaño mamario y uterino deseados, será el momento de asociar progestágenos.

Perspectivas futuras

- Nuevas formulaciones de testosterona: será necesario diseñar ensayos clínicos que comparen la eficacia y los potenciales efectos adversos de la administración de testosterona i.m. frente a la testosterona en gel en la inducción de la pubertad, tanto en el RCCP como en formas de hipogonadismo permanentes. También deberemos estar al tanto de nuevos estudios sobre la testosterona oral.
- No existe duda sobre la eficacia de la terapia con gonadotropinas (gonadotropina coriónica humana + hormona foliculoestimulante recombinante) en la inducción de la pubertad. No obstante, existe una enorme heterogeneidad en los protocolos de aplicación de esta terapia. Por ello, sería razonable plantear grupos de trabajo internacionales con el objetivo de unificar estos protocolos mediante el diseño de guías internacionales basadas en la evidencia científica, centradas en describir con precisión la pauta de inducción a lo largo de 2-3 años, teniendo en cuenta el tamaño testicular al inicio de la terapia y los objetivos que se deben alcanzar, como tamaño testicular, valores de hormona foliculoestimulante y testosterona.
- Obtener presentaciones de 17- β -estradiol, tanto transdérmicas como orales, con dosis menores. Poder disponer de parches transdérmicos de, por ejemplo, 5 μ g para comenzar la inducción de la pubertad mejora la pauta tan poco ortodoxa que resulta de dividir un parche de 25 μ g en 4-6 partes. Igualmente, contar con la opción de comprimidos orales de 17- β -estradiol de 0,25 y 0,5 mg facilitaría notablemente la pauta de inducción de la pubertad, en lugar de partir de un comprimido de 1 mg en 2-4 partes.

Bibliografía

1. Alexander EC, Faruqi D, Farquhar R, Unadkat A, Ng Yin K, Hoskyns R, et al. Gonadotropins for pubertal induction in males with hypogonadotropic hypogonadism: systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2024; 190: S1-S11.
2. Argente Oliver J, Martos Moreno G, Soriano Guillén L. Manual de Endocrinología Pediátrica. 3 ed. Madrid: Ergón; 2023.
3. Bangalore Krishna K, Fuqua JS, Witchel SF. Hypogonadotropic hypogonadism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2024; 53: 279-92.
4. Barbar B, Osman W, Jayasena CN, Quinton R. Synthesising the latest guideline-based recommendations for the management of female hypogonadism. *Arch Endocrinol Metab* 2025; 70: e250395.
5. Castro S, Ng Yin K, d'Aniello F, Alexander EC, Connolly E, Hughes C, et al. Effect of pubertal induction with combined gonadotropin therapy on testes development and spermatogenesis in males with gonadotropin deficiency: a cohort study. *Hum Reprod Open* 2025; 2025: hoaf026.
6. Chioma L, Cappa M. Hypogonadism in male infants and adolescents: new androgen formulations. *Horm Res Paediatr* 2023; 96: 581-9.
7. Federici S, Goggi G, Quinton R, Giovanelli L, Persani L, Cangiano B, et al. New and consolidated therapeutic options for pubertal induction in hypogonadism: in-depth review of the literature. *Endocr Rev* 2022; 43: 824-51.
8. Harrington J. Delayed puberty including constitutional delay: differential and outcome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2024; 53: 267-78.
9. Lucas-Herald AK, Aksglaede L, Caspersen ID, Ahmed SF, Carlomagno F, Isidori AM. New horizons in Klinefelter syndrome: current evidence, gaps and research priorities. *Endocr Rev* 2025; 46: 447-78.
10. Mejorado Molano FJ, Soriano Guillén L. Retraso puberal. *Pediatr Integral* 2025; 29: 240-8.
11. Ochsner H, Saner FAM, Flück CE, Atlas G, Wueest A, Zacharin M, et al. Sex hormone treatment for female children and young adults with disorders affecting hypothalamic, pituitary, and ovarian function. *Horm Res Paediatr* 2025; 98: 585-96.
12. Rey RA. Considerations when treating male pubertal delay pharmacologically. *Expert Opin Pharmacother* 2022; 23: 1903-14.
13. Rey RA, Grinspon RP, Castro S. Clinical approach to the male with delayed puberty. *Arch Endocrinol Metab* 2025; 70: e250428.
14. Tanner M, Miettinen PJ, Hero M, Toppari J, Raitio T. Onset and progression of puberty in Klinefelter syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2022; 96: 363-70.

15. Turner HE, Johannsen EB, Smyth A, Orchard E, Gravholt CH. Approach to the patient with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2025; 111: 268-79.
16. Zitzmann M, Aksglaede L, Corona G, Isidori AM, Juul A, T'Sjoen G, et al. European academy of andrology guidelines on Klinefelter syndrome: endorsing organization: European Society of Endocrinology. *Andrology* 2021; 9: 145-67.

Análogos de la hormona liberadora de gonadotropina: tipos y administración

Gonadotropin-releasing hormone Analogues: Types and Administration

Francisco Javier Herrero Espinet^{1,2}, José María Mengibar Garrido¹, Laura Escolà Morales¹

¹ Servicio de pediatría. Endocrinología pediátrica. Corporació de Salut del Maresme i la Selva, Barcelona

² Miembro del Grupo de Pubertad de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

Resumen

Los análogos agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) se han convertido en la piedra angular del tratamiento de la pubertad precoz central y participan del tratamiento de otras enfermedades endocrinas pediátricas. En las últimas décadas, el panorama terapéutico ha evolucionado significativamente con el desarrollo de múltiples formulaciones y vías de administración, lo que ofrece a los endocrinólogos pediátricos una mayor flexibilidad para adaptar el tratamiento a las necesidades individuales de cada paciente. Los antagonistas de la GnRH, si bien ofrecen ventajas teóricas, como la supresión inmediata sin un aumento hormonal inicial, aún no están aprobados para indicaciones pediátricas y se encuentran en fase de investigación en esta población. La elección de la formulación del agonista depende de los objetivos clínicos, las preferencias del paciente y su familia, y la disponibilidad local. Las estrategias de monitorización incluyen la evaluación de la supresión de la hormona luteinizante, los niveles de esteroides sexuales, la velocidad de crecimiento y la edad ósea.

Palabras clave: análogos de la GnRH, agonistas de la GnRH, antagonistas de la GnRH, pubertad precoz central, endocrinología pediátrica, leuprolida, triptorelina, histrelina.

Abstract

Correspondencia:

Francisco Javier Herrero Espinet
Calle Sant Jaume 209- 217, CP: 08370, Calella, Barcelona.
Teléfono: 937690201, ext. 2550
E-mail: xherrero@salutms.cat

Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist analogues have become the cornerstone of treatment for central precocious puberty (CPP) and are also used in the treatment of other pediatric endocrine disorders. The therapeutic landscape has evolved significantly in recent decades, with the development of multiple formulations and routes of administration, offering pediatric endocrinologists greater flexibility to tailor treatment to each patient's individual needs. While offering theoretical advantages such as immediate suppression without an initial hormonal surge, GnRH antagonists are not yet approved for pediatric indications, and are still under investigation in this population. The choice of agonist formulation depends on clinical goals, the patient's and family's preferences, and local availability. Monitoring strategies include assessment of luteinizing hormone suppression, sex steroid levels, growth velocity, and bone age.

Keywords: GnRH analogues, GnRH agonists, GnRH antagonists, central precocious puberty, pediatric endocrinology, leuprolide, triptorelin, histrelin.

Introducción

Los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) representan uno de los avances farmacológicos más significativos en endocrinología pediátrica en las últimas cuatro décadas. Desde su introducción a principios de la década de los ochenta, estos agentes han revolucionado el tratamiento de la pubertad precoz central (PPC) y se han expandido para abarcar otras indicaciones en niños y adolescentes⁽¹⁾.

Los análogos de la GnRH incluyen dos clases principales: agonistas (GnRH_a) y antagonistas. Si bien los GnRH_a han sido la base del tratamiento de la

PPC durante más de 40 años, los antagonistas de la GnRH están surgiendo como alternativas potenciales con claras ventajas farmacológicas⁽²⁾. Comprender los mecanismos, las formulaciones y las aplicaciones clínicas de estos agentes es esencial para una atención óptima al paciente.

Descubrimiento y desarrollo histórico de la hormona liberadora de gonadotropina y sus análogos

El descubrimiento de la GnRH representa un logro histórico en la endocrinología reproductiva. En 1971, Andrew Schally y Roger Guillemin aislaron y caracterizaron de forma independiente la GnRH como un decapeptido hipotalámico responsable del control de las funciones reproductivas, logro que les valió el Premio Nobel en 1977^(1,3).

Los estudios en macacos por parte del grupo de Knobil mostraron la diferente respuesta hipofisaria a la administración continua e intermitente de hormona hipotalámica liberadora de gonadotropina: ninguna de las infusiones continuas de hormona liberadora produjo un aumento sostenido de las concentraciones plasmáticas de hormona luteinizante y hormona foliculoestimulante. Sin embargo, se logró la restauración a largo plazo de la secreción de gonadotropina en los mismos animales mediante la administración intermitente de GnRH⁽⁴⁾. Estos estudios son la base para el uso terapéutico de los análogos de GnRH⁽⁵⁾.

La GnRH nativa (pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂) tiene una vida media muy corta, de tan solo 2-4 minutos, debido a su rápida degradación enzimática. Esta limitación impulsó el desarrollo de análogos sintéticos con mayor potencia y una duración de acción prolongada^(5,6). La modificación estructural clave que confirió resistencia a la degradación enzimática fue la sustitución de la glicina en la posición 6 por un d-aminoácido hidrófobo, lo que incrementó la vida media de 3 a 10 veces en comparación con la GnRH nativa⁽⁵⁾. En algunos casos, la glicina en la posición 10 puede ser modificada o sustituida por un grupo etilamida, aunque este cambio no es necesario para obtener la actividad superagonista⁽⁵⁾.

La transición del descubrimiento básico a la aplicación clínica fue notablemente rápida. A mediados de la década de los ochenta, la Food and Drug Administration de Estados Unidos había aprobado los GnRHa para el tratamiento del cáncer de próstata, la endometriosis y la pubertad precoz⁽¹⁾. El primer tratamiento exitoso de la PPC con GnRHa se informó en 1981⁽⁷⁾, y estableció a estos agentes como la terapia de referencia que persiste en la actualidad^(5,8).

Mecanismo de acción

Agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina

Los GnRHa ejercen sus efectos terapéuticos a través de un mecanismo paradójico. La GnRH nativa se secreta de forma pulsátil desde el hipotálamo, estimulando la hipófisis anterior para que libere hormona luteinizante y hormona foliculoestimulante. Sin embargo, la administración continua de GnRHa produce el efecto contrario: la supresión de la secreción de gonadotropinas^(1,4,9).

El mecanismo consta de dos fases:

- Fase de estimulación inicial (efecto de exacerbación): durante las primeras 2-4 semanas de tratamiento, los GnRHa estimulan las células gonadótropas hipofisarias, provocando un aumento transitorio de hormona luteinizante, hormona foliculoestimulante y esteroides sexuales. Este efecto de 'exacerbación' puede manifestarse clínicamente como sangrado vaginal transitorio en niñas o un empeoramiento temporal de los signos puberales⁽²⁾.
- Fase de desensibilización: la estimulación continua de los receptores provoca la regulación negativa de los receptores de GnRH en las células gonadótropas hipofisarias y el desacoplamiento de los receptores de sus sistemas efectoros. Esto causa una profunda supresión de la secreción de hormona luteinizante y hormona foliculoestimulante, con la consiguiente reducción de la producción de esteroides sexuales gonadales a niveles prepuberales^(1,8,9).

A nivel celular, la activación de los receptores de GnRH, que pertenecen a la familia de receptores acoplados a la proteína G, desencadena la hidrólisis de fosfoinosítidos mediada por la fosfolipasa C, generando inositol 1,4,5-trifosfato y diacilglicerol. Estos segundos mensajeros movilizan el calcio intracelular y activan la proteína cinasa C, esencial para la secreción y síntesis de gonadotropinas. La activación prolongada del receptor interrumpe estas vías de señalización, lo que provoca desensibilización y, en consecuencia, la supresión de la secreción de gonadotropinas^(9,10).

Antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina

Múltiples sustituciones en las posiciones 1, 2, 3, 6, 8 y 10 de la GnRH nativa condicionan la actividad antagonista de estos compuestos. Los antagonistas de la GnRH actúan mediante el bloqueo competitivo de los receptores hipofisarios de GnRH, impi-

diendo directamente la unión de la GnRH endógena, y provocan una rápida supresión de la secreción de gonadotropinas y de esteroides sexuales^(1,11). A diferencia de los agonistas, los antagonistas producen una supresión inmediata de la hormona luteinizante y la hormona foliculoestimulante sin una fase estimuladora inicial, alcanzando niveles de castración de esteroides sexuales en cuestión de horas o días en lugar de semanas⁽³⁾.

Esta diferencia fundamental en el mecanismo ofrece posibles ventajas clínicas:

- Ausencia de un brote hormonal inicial.
- Inicio de acción rápido.
- Reversibilidad inmediata tras la interrupción.
- Supresión dependiente de la dosis que permite la titulación^(11,12).

Base farmacológica y farmacocinética de los agonistas

Las propiedades farmacocinéticas de los GnRHa son fundamentales para su eficacia clínica. La resistencia a la degradación enzimática conferida por las modificaciones estructurales da lugar a vidas medias significativamente más largas en comparación con la GnRH nativa⁽⁵⁾.

Las consideraciones farmacocinéticas clave incluyen:

- Biodisponibilidad: las formulaciones de depósito proporcionan una liberación sostenida del fármaco durante semanas o meses. Las matrices poliméricas biodegradables (poli-D,L-láctida-co-glicólido) liberan gradualmente el compuesto activo, manteniendo concentraciones terapéuticas durante todo el intervalo de dosificación⁽⁵⁾.
- Cinética de supresión: tras el inicio del tratamiento con GnRHa de depósito, la supresión de hormona luteinizante a niveles prepuberales suele ocurrir en un plazo de 2-4 semanas. El implante de histrelina proporciona la supresión más rápida y profunda del eje hipotalámico-hipófiso-gonadal entre las formulaciones disponibles^(2,13).

Indicaciones clínicas en pacientes pediátricos

Pubertad precoz central

La PPC sigue siendo la indicación principal y mejor establecida para el tratamiento con GnRHa en ni-

ños. La PPC se define como la aparición de las características sexuales secundarias antes de los 8 años en niñas y antes de los 9 años en niños, como resultado de la activación prematura del eje hipotalámico-hipófiso-gonadal⁽¹⁴⁾. Los objetivos del tratamiento incluyen:

- Detener o revertir la progresión de las características sexuales secundarias.
- Disminuir la velocidad de crecimiento lineal a tasas prepuberales.
- Desacelerar el avance de la edad ósea.
- Mejorar la talla adulta prevista.
- Abordar las preocupaciones psicosociales relacionadas con la maduración temprana^(2,15).

La eficacia de los GnRHa para mejorar la estatura adulta está más claramente establecida en niñas con PPC de inicio más temprano (antes de los 6 años), con ganancias de estatura de 9 a 10 cm sobre la talla adulta prevista en el momento del diagnóstico. El beneficio es menos evidente en niñas con inicio puberal entre los 6 y los 8 años, y las directrices actuales recomiendan un período de observación antes de iniciar el tratamiento en este grupo de edad⁽¹⁵⁾.

Supresión de la pubertad en jóvenes transgénero y de género diverso

La terapia con GnRHa se ha convertido en un componente establecido de la atención de afirmación de género para adolescentes transgénero y de género diverso con disforia de género.

El tratamiento suele iniciarse en el estadio 2-3 de Tanner para detener el desarrollo de caracteres sexuales secundarios incongruentes con la identidad de género del paciente⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

Las directrices de la Endocrine Society recomiendan considerar la supresión de la pubertad en adolescentes que cumplen los criterios diagnósticos de disforia de género, han experimentado un empeoramiento de la disforia con el inicio de la pubertad y cuentan con apoyo psicológico adecuado⁽¹⁶⁾. Los GnRHa proporcionan una intervención reversible que permite explorar más a fondo la identidad de género, a la vez que previenen el desarrollo de cambios físicos irreversibles^(17,19).

Diferencias del desarrollo sexual

La terapia con GnRHa se utiliza en pacientes seleccionados con diferencias del desarrollo sexual para

suprimir el desarrollo puberal no deseado o retrasar la pubertad hasta que se puedan tomar decisiones terapéuticas definitivas. Sin embargo, la evidencia para esta indicación sigue siendo limitada, y su uso debe considerarse experimental⁽²⁰⁾.

Otros usos (resumen de los más establecidos y con mayor respaldo científico)

- Tratamiento de los trastornos del crecimiento en combinación con hormona de crecimiento. Este enfoque se aplica también en determinados entornos a niños con pubertad normal, pero con baja talla prevista. La evidencia de su uso es limitada y se debe individualizar.
- Endometriosis adolescente, para disminuir el dolor.
- Hiperplasia suprarrenal congénita, para suprimir la pubertad central activada por la exposición previa a esteroides sexuales.
- Retraso en el desarrollo (motor, de lenguaje, social y cognitivo) asociado a pubertad temprana o de rápida evolución que puede exacerbar las limitaciones funcionales o complicar el cuidado.
- Supresión menstrual en oncología pediátrica.
- Supervivientes de cáncer infantil con PPC relacionada con el tratamiento⁽²¹⁻²³⁾.

La declaración de consenso de 2009 de la Sociedad de Endocrinología Pediátrica Lawson Wilkins y la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica concluyó que el uso de GnRHa para afecciones

distintas de la PPC requiere investigación adicional y no puede recomendarse de forma rutinaria⁽¹⁵⁾.

De todas formas, hay ejemplos, como el estudio de López et al⁽²³⁾, que muestran que el porcentaje de niños tratados con agonistas de GNRH para una indicación fuera de ficha técnica frente al total de tratados prácticamente se dobla en el período del estudio. En su caso, de alrededor de un 15 a un 30%.

Formulaciones disponibles y administración

Existen múltiples formulaciones de GnRHa disponibles en todo el mundo, con variaciones en el estado de aprobación y la disponibilidad según las autoridades reguladoras regionales. Las principales formulaciones incluyen inyecciones de depósito (intramusculares o subcutáneas) administradas a intervalos que varían de 1 a 6 meses, implantes subcutáneos y preparaciones intranasales⁽²⁾ (Tabla 1).

Consideraciones sobre la dosificación

Ya no se recomienda la dosificación basada en el peso para la mayoría de las preparaciones de liberación prolongada, que están disponibles en dosis fijas⁽²⁾. En Europa, la dosis de 11,25 mg de leuprolida trimestral se utiliza habitualmente independientemente de la edad o el índice de masa corporal del niño, mientras que en Estados Unidos se pueden seleccionar dosis diferentes según las características del paciente⁽²⁾. La elección de la formulación depende de múltiples factores, entre ellos:

- Preferencia del paciente y la familia.
- Frecuencia de administración.

Tabla 1. Formulaciones de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina disponibles en España para uso pediátrico^a.

| Componente activo | Nombre comercial (España) | Formulación | Dosis | Intervalo de administración | Vía |
|------------------------------------|---|-----------------|----------|-----------------------------|-------------------|
| Acetato de leuprolida | Lutate depot mensual [®] Leuprorelina GP Pharm [®] | Inyección depot | 3,75 mg | Mensual | i.m./s.c. |
| Acetato de leuprolida | Procrin trimestral [®] | Inyección depot | 11,25 mg | Cada tres meses | i.m. |
| Acetato de triptorelina | Decapeptyl [®] Gonapeptyl [®] | Inyección depot | 3,75 mg | Mensual | i.m. i.m./s.c. |
| Pamoato de triptorelina | Decapeptyl trimestral [®] | Inyección depot | 11,25 mg | Cada tres meses | i.m. |
| Pamoato de triptorelina | Decapeptyl semestral [®] | Inyección depot | 22,5 mg | Cada seis meses | i.m. |
| Acetato de histrelina ^b | Supprelin LA [®] | Implante s.c. | 50 mg | 1 año de duración | |

i.m. intramuscular; s.c.: subcutáneo. ^aLa disponibilidad y las indicaciones aprobadas pueden variar; ^bEl implante de histrelina (Supprelin LA[®]) no se comercializa actualmente en España, pero sí está disponible en otros países y está aprobado su uso por la Food and Drug Administration en la pubertad precoz central a partir de los 2 años.

- Cobertura y coste del seguro en situaciones de cobertura incompleta.
- Disponibilidad local.
- Necesidad de procedimientos quirúrgicos (implantes)⁽²⁴⁾.

Monitorización e interrupción del tratamiento

Monitorización

La monitorización eficaz del tratamiento con GnRHa implica una evaluación clínica, auxológica y bioquímica.

Monitorización clínica:

- Exploración física cada 3-6 meses.
- Evaluación del estadio puberal (estadios de Tanner).
- Evaluación de la progresión o regresión de las características sexuales secundarias⁽²⁾.
- Percepción por parte del paciente y la familia.

Monitorización auxológica:

- Medición de la talla cada 3-6 meses.
- Cálculo de la velocidad de crecimiento.
- Radiografía de la edad ósea anualmente o según indicación clínica.
- Cálculo de la talla adulta prevista^(2,8).

Monitorización bioquímica:

Muchos clínicos se abstienen de hacer determinaciones hormonales sanguíneas si los parámetros clínicos son tranquilizadores⁽³¹⁾.

- Hormona luteinizante estimulada tras la administración de GnRH o GnRHa (un nivel inferior a 4 UI/L se considera indicador de supresión bioquímica por la mayoría).
- Niveles basales de esteroides sexuales (estradiol o testosterona). Su utilidad está limitada por la sensibilidad de los métodos de determinación; por tanto, los valores bajos no son particularmente informativos. Al revés, valores elevados sí sugieren falta de supresión⁽³¹⁾.
- La determinación sanguínea de hormona luteinizante al azar por un método ultrasensible in-

ferior a 0,6 UI/L ha sido propuesta como indicador de supresión bioquímica, aunque valores superiores no necesariamente indican un fallo en la supresión⁽³¹⁾. Otros cuestionan la monitorización bioquímica rutinaria de la hormona luteinizante basal, ya que los niveles pueden ser engañosos^(2,8,25).

- La determinación de la hormona luteinizante en la primera muestra de orina de la mañana ha demostrado buena correlación con los valores sanguíneos y puede evitar la necesidad de muestras en sangre⁽²⁰⁾.

Interrupción del tratamiento

El momento óptimo para la interrupción del tratamiento se individualiza en función de:

- La edad cronológica (normalmente 10-11 años en niñas).
- La edad ósea (resultados óptimos con la interrupción a una edad ósea de 12-12,5 años en niñas y 13-13,5 años en niños).
- La sincronización con sus pares.
- La preparación del paciente para la reanudación de la pubertad.
- La predicción actualizada de la talla^(2,8).

Tras la interrupción, las manifestaciones puberales suelen reaparecer en cuestión de meses, y la menarquia se produce aproximadamente entre 12 y 18 meses después de suspender el tratamiento^(8,26).

Efectos adversos y perfil de seguridad

La terapia con GnRHa cuenta con un excelente historial de seguridad que abarca más de cuatro décadas de uso clínico. La mayoría de los efectos adversos son leves y están relacionados con el mecanismo de acción o la vía de administración^(2,15) (Tabla 2).

La declaración de consenso de 2009 no respaldó las preocupaciones comúnmente expresadas sobre la promoción del aumento de peso o la disminución a largo plazo de la densidad mineral ósea⁽¹⁵⁾. Estudios de seguimiento a largo plazo han demostrado que la función gonadal se restablece rápidamente tras la interrupción del tratamiento y el potencial reproductivo parece normal en la edad adulta temprana^(27,28).

Tabla 2. Efectos adversos de los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina en pacientes pediátricos.

| Categoría | Efectos adversos | Frecuencia | Consideraciones clínicas | Referencias |
|------------------------------|---|-----------------------------|---|-------------|
| Reacciones locales | Dolor en el lugar de inyección, eritema, induración | Común (>10%) | Más frecuente con inyecciones depot; rotar las zonas de inyección | (1) |
| Reacciones locales | Absceso estéril | Poco común (3-13%) | Puede requerir cambio de formulación | |
| Relacionadas con el implante | Rotura del implante | Poco común | Puede requerir intervención quirúrgica adicional | (1,2) |
| Brote hormonal | Sangrado vaginal transitorio (niñas) | Común en los primeros meses | Informar a las familias; autolimitado | (1) |
| Vasomotor | Sofocos | Común | Generalmente leve; se relaciona con el hipoestrogenismo | (1) |
| Neurológica | Cefalea | Común | Generalmente leve | (1,3) |
| Psiquiátrica | Cambios de humor, labilidad emocional | Variable | Más notificada con implantes; monitorizar de forma cercana | (3,6) |
| Rara y grave | <i>Pseudotumor cerebri</i> | Rara | Monitorizar por cefalea, cambios visuales | (1,3) |
| Rara y grave | Convulsiones | Rara | Precaución en pacientes con historia de convulsiones | (3) |
| Metabólica | Incremento transitorio en la masa grasa | Común | Se normaliza tras el tratamiento | (5) |
| Esquelética | Disminución transitoria en la densidad mineral ósea | Variable | Generalmente se recupera tras la discontinuación | (5-9) |

Antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina: estado actual y perspectivas futuras

Indicaciones en adultos

Los antagonistas de la GnRH están bien establecidos en la medicina para adultos para diversas indicaciones:

- Cáncer de próstata avanzado.
- Endometriosis.
- Fibromas uterinos.
- Estimulación ovárica controlada en reproducción asistida^(3,29).

El antagonista oral de la GnRH relugolix fue aprobado por la Food and Drug Administration en 2020 para el cáncer de próstata avanzado y ha demostrado una supresión sostenida de la testosterona superior en comparación con la leuprolida, con un perfil de seguridad cardiovascular más favorable⁽³⁾.

Estado actual en pediatría

Actualmente, ningún antagonista de la GnRH está aprobado para indicaciones pediátricas, incluyendo la PPC. Sin embargo, los antagonistas de la GnRH representan una opción terapéutica prometedora para niños, con varias ventajas potenciales sobre los agonistas⁽²⁾:

- Ausencia de brote hormonal inicial.
- Rápido inicio de la supresión puberal.
- Reversibilidad inmediata.
- Posibilidad de administración oral (antagonistas no peptídicos).

El desarrollo de antagonistas de la GnRH seguros y eficaces para uso pediátrico ha sido un desafío debido a las preocupaciones históricas sobre las propiedades liberadoras de histamina de los compuestos iniciales y la complejidad de la síntesis⁽¹⁾. Sin embargo, los nuevos antagonistas orales no peptídicos han superado muchas de estas limitaciones⁽¹¹⁾.

Las futuras líneas de investigación incluyen ensayos clínicos que evalúen la seguridad y la eficacia de los antagonistas orales de la GnRH en niños con PPC, lo que podría ofrecer ventajas significativas en términos de comodidad y adherencia al tratamiento para el paciente⁽²⁾.

Futuras orientaciones

Se anticipan varios avances prometedores en el campo de los análogos de GnRH para uso pediátrico (Tabla 3):

Tabla 3. Resumen de las indicaciones clínicas de los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina en niños y adultos jóvenes.

| Indicación | Nivel de evidencia | Objetivos del tratamiento | Consideraciones clave | Referencias |
|---|---|---|---|--------------------------|
| PPC | Bien establecida (FDA, guías de consenso, múltiples estudios longitudinales) | Detener la progresión puberal, mejorar la talla adulta y abordar las preocupaciones psicosociales | El mayor beneficio se presenta en el inicio temprano (niñas < 6 años); beneficio incierto entre los 6 y los 8 años | (2,15) |
| Supervivientes de cáncer infantil con PPC | Apoiada (respaldo sólido, pero no definitivo) | Mejorar los resultados de talla en la PPC relacionada con el tratamiento | Las indicaciones serían las mismas que en pacientes sin este antecedente. Es posible que no se recupere completamente el potencial de crecimiento | (22) |
| Trastornos del crecimiento con pubertad adelantada rápidamente evolutiva | Moderada (estudios observacionales; cohortes retrospectivas) | Enlentecer la progresión puberal; mejorar la talla adulta prevista | Perfil de eficacia y seguridad similar al de la PPC; puede aumentar el índice de masa corporal durante el tratamiento; se requiere una toma de decisiones individualizada; beneficio incierto | (5,8) (32,33) |
| Supresión puberal en pacientes jóvenes con disforia de género/incongruencia de género | Moderada (estudios de cohorte prospectivos; revisiones sistemáticas; directrices de la Endocrine Society) | Prevenir el desarrollo de características sexuales secundarias incongruentes; dar tiempo para la exploración de la propia identidad | Requiere evaluación multidisciplinaria; monitorizar la salud ósea; datos limitados a largo plazo | (2,3,6,16) (17,19,34) |
| Endometriosis adolescente | Moderada (como terapia complementaria, en ensayos aleatorizados controlados; guías del ACOG) | Reducir el dolor pélvico refractario a la terapia hormonal de primera línea; suprimir la progresión de la enfermedad; proteger la fertilidad futura | Terapia de segunda línea después del fracaso de los anticonceptivos orales/progestágenos combinados; requiere terapia complementaria para prevenir la pérdida ósea y los síntomas vasomotores; limitar el uso a 6-12 meses sin terapia complementaria | (35,36) (37) |
| Supresión menstrual en oncología pediátrica | Moderada (revisiones sistemáticas, guías del ACOG) | Lograr la amenorrea para prevenir la menorragia durante la trombocitopenia; reducir las complicaciones hemorrágicas durante el tratamiento del cáncer | Tasas altas de amenorrea (73-96%); sin riesgo protrombótico; se prefieren formulaciones de depósito de 12 semanas; se puede considerar terapia complementaria para síntomas vasomotores; sin evidencia concluyente de preservación de la fertilidad | (38) |

| Indicación | Nivel de evidencia | Objetivos del tratamiento | Consideraciones clave | Referencias |
|-------------------------------------|--|---|--|-------------|
| Hiperplasia suprarrenal congénita | Evidencia limitada | Suprimir la pubertad central activada por la exposición previa a esteroides sexuales | <i>Off-label</i> ; aproximación individualizada | (5) |
| Talla baja (con o sin PPC) | Baja (estudios controlados limitados; opinión de expertos) | Retrasar la maduración ósea; aumentar potencialmente la talla adulta cuando se combina con la hormona del crecimiento | Uso <i>off-label</i> ; eficacia no establecida fuera de la PPC; requiere una cuidadosa selección de pacientes; no se recomienda de forma rutinaria | (15,20) |
| Diferencias en el desarrollo sexual | Baja (series de casos; opinión de expertos) | Retrasar la pubertad en espera de decisiones de tratamiento | Considerado experimental; evidencia limitada; requiere un enfoque multidisciplinario | (20) |

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists; FDA: Food and Drug Administration; PPC: pubertad precoz central.

- Nuevas formulaciones: las formulaciones de liberación prolongada continúan evolucionando, con preparaciones de seis meses disponibles y opciones de acción más prolongada en investigación. Estas reducen la carga del tratamiento y podrían mejorar la adherencia⁽²⁾.
- Antagonistas de la GnRH para la PPC: los ensayos clínicos que evalúan antagonistas orales de la GnRH en niños representan un área de gran interés. La posibilidad de evitar el efecto de brote inicial y proporcionar una administración oral más cómoda podría transformar los paradigmas terapéuticos^(2,31).
- Diagnóstico basado en la kisspeptina: comprender el papel de la kisspeptina en el inicio de la pubertad abre las posibilidades de su uso en el diagnóstico de la PPC y el seguimiento de la supresión puberal, aunque sus aplicaciones clínicas aún no están claras⁽²⁾.
- Pruebas genéticas: la identificación de causas monogénicas de la PPC (mutaciones en *MKRN3*, *DLK1*, *KISS1* y *KISS1R*) proporciona información sobre la fisiología reproductiva normal y podría orientar futuras terapias dirigidas^(2,30).
- Terapias génicas dirigidas: en niños con causas genéticas de PPC, las intervenciones basadas en genes podrían eventualmente ofrecer opciones de tratamiento que modifiquen la enfermedad⁽²⁾.
- Investigación sobre resultados psicológicos: el estudio de los efectos psicológicos de la PPC y el papel de la supresión puberal en la mitiga-

ción de estos resultados sigue siendo un área importante de investigación^(2,15,31).

Conclusiones

Los análogos de la GnRH han transformado el manejo de la PPC y afecciones relacionadas en niños durante las últimas cuatro décadas. Los GnRHa siguen siendo el tratamiento de referencia, con un excelente perfil de seguridad y eficacia respaldado por una amplia experiencia clínica. La creciente gama de formulaciones —desde inyecciones mensuales hasta preparaciones de depósito de seis meses e implantes subcutáneos— permite la selección individualizada del tratamiento según las preferencias del paciente y su familia.

Puntos prácticos clave

- La terapia con GnRHa es más claramente beneficiosa en la PPC de inicio temprano (niñas menores de 6 años y niños menores de 9 años).
- La monitorización del tratamiento debe incluir evaluación clínica, parámetros de crecimiento y edad ósea, y puede apoyarse en la confirmación bioquímica periódica de la supresión. En especial, en casos en que la respuesta no sea óptima.
- Los efectos adversos son generalmente leves y reversibles; se recomienda asesorar a las familias sobre el efecto de brote inicial y la posibilidad de sangrado vaginal transitorio.

- La interrupción del tratamiento debe individualizarse según la edad cronológica, la edad ósea y la disposición del paciente.
- Los antagonistas de la GnRH representan una opción prometedora para el futuro, pero aún no están aprobados para uso pediátrico.

A medida que avance nuestra comprensión de la regulación de la pubertad, es probable que surjan nuevas opciones terapéuticas que mejoren aún más los resultados para los niños con trastornos del desarrollo puberal.

Bibliografía

1. Conn PM, Crowley WF. Gonadotropin-releasing hormone and its analogues. *N Engl J Med* 1991; 324: 93-103.
2. Zevin EL, Eugster EA. Central precocious puberty: a review of diagnosis, treatment, and outcomes. *Lancet Child Adolesc Health* 2023; 7: 886-96.
3. Shore ND, Saad F, Cookson MS, George DJ, Saltzstein DR, Tutrone R, et al. Oral relugolix for androgen-deprivation therapy in advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2020; 382: 2187-96.
4. Belchetz PE, Plant TM, Nakai Y, Keogh EJ, Knobil E. Hypophysial responses to continuous and intermittent delivery of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone. *Science* 1978; 202: 631-3.
5. Lahlou N, Carel JC, Chaussain JL, Roger M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of GnRH agonists: clinical implications in pediatrics. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13 (Suppl 1): S723-37.
6. Casati L, Ciceri S, Maggi R, Bottai D. Physiological and pharmacological overview of the gonadotropin releasing hormone. *Biochem Pharmacol* 2023; 212: 115553.
7. Crowley WF Jr, Comite F, Vale W, Rivier J, Loriaux DL, Cutler GB. Therapeutic use of pituitary desensitization with a long-acting LHRH agonist: a potential new treatment for idiopathic precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52: 370-2.
8. Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 265-274.
9. Ortmann O, Weiss JM, Diedrich K. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and GnRH agonists: mechanisms of action. *Reprod Biomed Online* 2002; 5 (Suppl 1): S1-7.
10. Ortmann O, Diedrich K. Pituitary and extrapituitary actions of gonadotrophin-releasing hormone and its analogues. *Human Reprod* 1999; 14 (Suppl 1): S194-206.
11. Paoletti AM, Neri M, Pilloni M, Marotto MF, Giancane E, Vallerino V, et al. Pharmacokinetic considerations for gonadotropin-releasing hormone agonists and antagonists to treat endometriosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2025; 21: 649-663.
12. Schultze-Mosgau A, Griesinger G, Altgassen C, von Otte S, Hornung D, Diedrich K. New developments in the use of peptide gonadotropin-releasing hormone antagonists versus agonists. *expert opinion on investigational Drugs* 2005; 14: 1085-97.
13. Silverman LA, Neely EK, Kletter GB, Lewis K, Chitra S, Terleckyj O, et al. Long-term continuous suppression with once-yearly histrelin subcutaneous implants for the treatment of central precocious puberty: a final report of a phase 3 multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 2354-63.
14. Cheuiche AV, da Silveira LG, de Paula LCP, Lucena IRS, Silveiro SP. Diagnosis and management of precocious sexual maturation: an updated review. *Eur J Pediatr* 2021; 180: 3073-87.
15. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR; ESPE-LWPES GnRH Analogs Consensus Conference Group; et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics* 2009; 123: e752-62.
16. Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, Hannema SE, Meyer WJ, Murad MH, et al. Endocrine treatment of gender-dysphoric/gender-incongruent persons: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 3869-903.
17. Tornese G, Di Mase R, Munarin J, Ciancia S, Santamaria F, Fava D, et al. Use of gonadotropin-releasing hormone agonists in transgender and gender diverse youth: a systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2025; 16: 1555186.
18. Nos AL, Klein DA, Adirim TA, Schvey NA, Hisle-Gorman E, Susi A, et al. association of gonadotropin-releasing hormone analogue use with

- subsequent use of gender-affirming hormones among transgender adolescents. *JAMA Netw Open* 2022; 5: e2239758.
19. Betsi G, Goulia P, Sandhu S, Xekouki P. Puberty suppression in adolescents with gender dysphoria: an emerging issue with multiple implications. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2024; 15: 1309904.
 20. Allen NG, Krishna KB, Lee PA. Use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Curr Opin Pediatr* 2021; 33: 442-8.
 21. Watson SE, Greene A, Lewis K, Eugster EA. Bird's-eye view of GnRH analog use in a pediatric endocrinology referral center. *Endocr Pract* 2015; 21: 586-9.
 22. Sklar CA, Antal Z, Chemaitilly W, Laurie E Cohen, Cecilia Follin, Lillian R Meacham, et al. Hypothalamic-pituitary and growth disorders in survivors of childhood cancer: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 2761-2784.
 23. Lopez CM, Solomon D, Boulware SD, Christison-Lagay E. Trends in the 'off-label' use of GnRH agonists among pediatric patients in the United States. *Clin Pediatr* 2018; 57: 1432-5.
 24. Breidbart E, Ilkowitz J, Regelman MO, et al. Precocious puberty and GnRH analogs: current treatment practices and perspectives among US pediatric endocrinologists. *Horm Res Paediatr* 2025;98:491-502 DOI:10.1159/000539011.
 25. Liu WS, Tsai WY, Lee CT, Liu SY, Tsai MM, Lin HY, et al. Monitoring strategy and efficacy of gnRH analogue therapy in girls with central precocious puberty and early puberty. *J Formos Med Assoc* 2025; S0929-6646(25)00689-8. [Online ahead of print].
 26. Carel JC, Léger J. Precocious puberty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2366-77.
 27. Guaraldi F, Beccuti G, Gori D, Ghizzoni L. Management of endocrine disease: long-term outcomes of the treatment of central precocious puberty. *Eur J Endocrinol* 2016; 174: R79-87.
 28. Luo X, Liang Y, Hou L, Wei Wu, Yanqin Ying, Feng Ye, et al. Long-term efficacy and safety of gonadotropin-releasing hormone analog treatment in children with idiopathic central precocious puberty: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol* 2021; 94: 786-96.
 29. As-Sanie S, Mackenzie SC, Morrison L, Schrepf A, Zondervan KT, Horne AW, et al. Endometriosis: a review. *JAMA* 2025; 334: 64-78.
 30. Argente J, Dunkel L, Kaiser UB, Ana C Latronico, Alejandro Lomniczi, Leandro Soriano-Guillén, et al. Molecular basis of normal and pathological puberty: from basic mechanisms to clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023; 11: 203-16.
 31. Bangalore Krishna K, Klein KO, Eugster EA. Treatment of central precocious puberty with a focus on girls. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2024; 53: 229-38.
 32. Lerman L, Yackobovitch-Gavan M, Phillip M, Shalitin S. Gonadotropin-releasing hormone analogs treatment in girls with central precocious puberty and early fast puberty. *Pediatr Res* 2024; 95: 1051-9.
 33. Yang C, Huang X, Liu Z, Zeng L, Wu J, Zhang L. The efficacy and safety of pharmacotherapy for girls with central precocious puberty or early normal puberty: a retrospective cohort study. *Sci Rep* 2025; 15: 31814.
 34. Turban JL, Thornton J, Ehrensaft D. Biopsychosocial assessments for pubertal suppression to treat adolescent gender dysphoria. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2025; 64: 12-6.
 35. Hewitt GD, Gerancher KR. Dysmenorrhea and endometriosis in the adolescent. *American College of Obstetricians and Gynecologists Obstet Gynecol* 2018;132: e249-58.
 36. DiVasta AD, Laufer MR. The use of gonadotropin releasing hormone analogues in adolescent and young patients with endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2013; 25: 287-92.
 37. Shim JY, Laufer MR, DiVasta AD. Treatment of Adolescent endometriosis before, during, and after use of gonadotropin-releasing hormone agonists: a retrospective cohort study. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2023; 36: 472-5.
 38. ACOG. Options for Prevention and management of menstrual bleeding in adolescent patients undergoing cancer treatment. *Obstet Gynecol* 2021; 137: e7-15.

Pubertad precoz periférica de origen congénito: opciones terapéuticas

Peripheral precocious puberty of congenital origin: therapeutic options

José Ignacio Labarta Aizpún, José Andrés Martínez García

Unidad de Endocrinología. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

La pubertad es una fase biológica compleja del desarrollo humano que lleva a la adquisición de la madurez sexual completa y supone el período de transición que va desde la infancia hasta la edad adulta. El fenómeno clave que pone en marcha la pubertad es el aumento en la secreción y la pulsatilidad de hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas por parte de las neuronas hipotalámicas y secundariamente de las gonadotropinas hipofisarias, lutropina (LH) y folitropina (FSH), que van a ser las responsables de la estimulación de la producción de los esteroides gonadales que van a provocar el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. Este proceso requiere un eje hipotalámico-hipófiso-gonadal intacto, tanto funcional como anatómicamente, y cualquier agente que interfiera sobre este eje puede determinar un daño temporal o permanente en la secuencia puberal y/o en la función reproductiva⁽¹⁾.

La aparición de los caracteres sexuales secundarios se considera normal cuando se desarrolla entre los 8 y los 13 años en la mujer y entre los 9 y 14 en el varón^(2,3). Se define pubertad precoz como aquella que se inicia a una edad inferior a $-2,5$ desviaciones estándar de la media poblacional, y el límite internacionalmente aceptado es de 8 años para la mujer y de 9 años para el varón. Desde un punto de vista fisiopatológico, se conocen dos formas de pubertad precoz, la central y la periférica. La pubertad precoz central (PPC) es la dependiente de la activación completa del eje hipotalámico-hipófiso-gonadal, es decir, dependiente de gonadotropinas; existe una activación

precoz de la liberación de hormona liberadora de gonadotropinas y, por ende, de FSH y LH, es la causa más frecuente de pubertad precoz y es siempre isosexual. La pubertad precoz periférica (PPP) es la que resulta de la exposición a esteroides sexuales, sean estos de origen gonadal o no, sin resultar de la elevación de gonadotropinas, y por ello se considera independiente de la activación central del eje hipotalámico-hipófiso-gonadal; puede ser isosexual o no, y ser, entonces, virilizante o feminizante^(1,3,4).

Etiología de la pubertad precoz periférica

La PPP es mucho más infrecuente que la PPC y hay pocos datos epidemiológicos. Las causas de PPP pueden ser de origen genético o adquirido. Entre las causas de PPP de origen congénito se encuentran la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC), el síndrome de McCune-Albright (SMA) y la pubertad precoz familiar limitada al varón (PPFV) o testotoxicosis^(5,6).

Hiperplasia suprarrenal congénita

La causa más frecuente de PPP es la HSC. Comprende un grupo de enfermedades que tienen en común el bloqueo enzimático de la síntesis del cortisol y todas las formas de HSC se heredan con carácter autosómico recesivo. Los estudios clínicos y genéticos han demostrado la existencia de formas graves y moderadas en función del grado de afectación enzimática. El déficit de 21-hidroxilasa es la forma más frecuente de HSC (el 95% de los casos) y está causado por mutaciones en el gen *CYP21A2*. Presenta dos características fundamentales: insuficiencia suprarrenal e hiperandrogenismo, que derivan directa o indirectamente de la incapacidad de transformar 17-hidroxiprogesterona en 11-desoxicortisol (déficit de secreción del cortisol) y progesterona en 11-desoxicorticosterona (déficit de secre-

Correspondencia:

José Ignacio Labarta Aizpún
Unidad de Endocrinología. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza 50009. Teléfono: 976765649
E-mail: jilabarta@salud.aragon.es

ción de aldosterona) y del acúmulo de 17-hidroxiprogesterona, androstenodiona, testosterona y de sus metabolitos respectivos. Se habla de un espectro continuo de manifestaciones clínicas, que se clasifican en dos formas: a) clásicas (pérdida salina y virilizante simple); y b) no clásicas (sintomática y críptica). La incidencia general de las formas clásicas es de aproximadamente 1/15.000, y la de las formas no clásicas, de 1/1.000, si bien existen variaciones geográficas importantes^(7,8).

La forma clásica implica la existencia de un hiperandrogenismo fetal que condiciona la aparición de macrogenitosomía en el varón y de un grado variable de virilización de los genitales externos en la mujer, que puede oscilar entre una hipertrofia de clítoris hasta un grado máximo, que puede determinar la asignación de sexo incorrecta como varón. En la forma pérdida salina, que es la expresión más grave de la enfermedad, existe un déficit de importante de cortisol y de aldosterona que se manifiesta en ambos sexos como crisis de pérdida salina aguda grave en la época neonatal. En la forma clásica virilizante simple, la afectación enzimática no es tan grave como en la forma pérdida salina; no presentan crisis de pérdida salina, pero sí una virilización prenatal. Las niñas son identificadas precozmente por la virilización de los genitales externos, pero los niños y las niñas con una virilización leve suelen diagnosticarse tardíamente en la infancia cuando se hacen manifiestos los signos de hiperandrogenismo y la aparición de una pseudopubertad precoz (crecimiento del pene, pubarquia precoz, aceleración de la edad ósea y de la velocidad de crecimiento, aspecto musculado y acné)^(8,9).

En las formas no clásicas, el defecto enzimático es más leve, lo que determina un hiperandrogenismo de aparición posnatal. Los síntomas más frecuentes en la infancia son pubarquia prematura, piel grasa con acné, aceleración del crecimiento y de la edad ósea con afectación variable de la talla adulta y, en las niñas, una moderada hipertrofia del clítoris. En la adolescencia y la edad adulta las mujeres pueden presentar irregularidades menstruales, hirsutismo, calvicie, ovario poliquístico, acné e infertilidad. Los varones afectados pueden presentar signos clínicos de hiperandrogenismo, en función de la gravedad, pero la mayoría de las veces son asintomáticos. Las formas crípticas cursan únicamente con hallazgos hormonales, aunque pueden presentar eventualmente algún signo clínico de hiperandrogenismo y, por ello, también se les denomina formas oligosintomáticas⁽⁷⁻¹⁰⁾.

Síndrome de McCune-Albright

El SMA es un trastorno genético que incluye un amplio espectro de manifestaciones clínicas,

como displasia ósea fibrosa, machas cutáneas 'café con leche' e hiperfunción autónoma de uno o varios tejidos endocrinos (pubertad precoz, hipertiroidismo, exceso de hormona del crecimiento e hipercortisolismo endógeno)⁽¹¹⁾. El SMA fue descrito en 1936 por Donovan McCune y en 1937 por Fuller Albright. Es una enfermedad poco frecuente, con una prevalencia estimada de entre 1/100.000 y 1/1.000.000. Es un trastorno esporádico por mutación poscigótica activadora del gen *GNAS1* que codifica la subunidad α de la proteína G estimuladora ($Gs\alpha$) (20q13.2), con una distribución en mosaico en diferentes tejidos, induciendo la activación constitutiva de adenilciclase y acumulación intracelular de monofosfato de adenosina cíclico, hiperplasia y secreción incontrolada del producto celular. Las mutaciones que aparecen precozmente en embriogénesis presentan una mayor afectación de tejidos y constituyen un fenotipo más grave, mientras que si ocurren tardíamente afectan a menor número de tejidos y ofrecen un fenotipo más leve. Por ello, la expresividad clínica es muy heterogénea y no siempre se encuentra la tríada clásica de displasia ósea fibrosa, manchas cutáneas y pubertad precoz^(12,13).

La endocrinopatía más frecuente es la gonadal, que se manifiesta con PPP. Suele ser la primera manifestación del síndrome y, por ello, el diagnóstico se establece por lo general en la infancia. La aparición del resto de las manifestaciones suele ser más tardía y progresiva, por lo que siempre es necesario realizar un seguimiento a largo plazo. Aunque pueden verse afectados tanto niñas como niños, la prevalencia es significativamente mayor en niñas que en niños, con una relación 9:1. La activación autónoma del ovario conduce al desarrollo intermitente de quistes foliculares, que producen niveles variables de estradiol con signos clínicos de hiperestrogenismo. Lo habitual es el hallazgo en la ecografía de un quiste ovárico unilateral junto con la línea endometrial secundaria al hiperestrogenismo. La edad de aparición de la pubertad precoz es muy temprana, entre los 2 y los 6 años, y habitualmente se manifiesta por sangrado vaginal, que puede ser simultáneo o ir precedido de telarquia. La aceleración de la velocidad de crecimiento y de la edad ósea es variable en función de la rapidez de instauración del cuadro clínico; debido a su presentación abrupta, la edad ósea y la velocidad de crecimiento pueden en ocasiones ser inicialmente normales. La progresión puberal no es la normal, y pueden aparecer episodios repetitivos de sangrado vaginal sin desarrollo mamario importante. La demostración ecográfica de quistes ováricos, que involucionan espontáneamente, y su reaparición acompañada de signos clínicos de pubertad precoz orientan el diagnóstico. La evolución natural de esta entidad es muy variable y alterna períodos asintomáticos con otros de frecuentes metrorragias; en los episo-

dios de sangrados vaginales será necesario descartar la presencia de quistes ováricos, que, si son de gran tamaño, tienen riesgo de producir torsión ovárica. La pubertad precoz suele presentarse con evolución intermitente y largos períodos de remisión; sin embargo, en algunos casos se observa una progresión rápida con aceleración de la velocidad de crecimiento y de la edad ósea, lo que afecta a la talla final. Debido a la existencia de formas de presentación variable sin la tríada clásica en el inicio, el no reconocimiento de un SMA en una niña con pubertad precoz y una masa ovárica puede llevar erróneamente a una ooforectomía innecesaria^(11,12).

La mayor morbilidad del SMA la constituye la afectación ósea. La displasia ósea fibrosa puede afectar a una o varias localizaciones esqueléticas, es habitualmente poliostrófica y unilateral, y puede presentarse con cojera, dolor, fractura patológica o asimetría craneofacial. La base del cráneo y los huesos largos son los sitios más frecuentemente implicados. Son imágenes de aspecto lítico, y en niños son clásicas las lesiones en aspecto de 'vidrio esmerilado'; también pueden observarse fracturas patológicas y deformaciones secundarias, como ocurre en el fémur ('bastón de pastor'). Su incidencia es mayor entre los 5 y los 10 años. La escoliosis es común y puede ser progresiva. En las lesiones se ha descrito un riesgo de transformación maligna sarcomatosa⁽¹³⁾.

Las *manchas hiperpigmentadas* tipo 'café con leche' suelen aparecer en el período neonatal, presentan márgenes irregulares, que corresponden a la descripción geográfica de 'costa de Maine', y habitualmente no cambian a lo largo del tiempo. No se les asigna valor diagnóstico hasta que aparecen otros elementos del síndrome. Están limitadas a un hemicuerpo, generalmente no sobrepasan la línea media y no varían sus características durante la evolución de la enfermedad. Se distribuyen siguiendo las líneas de Blaschko, que representan el patrón de migración de las células del ectodermo durante la etapa embrionaria.

Como consecuencia de la exposición mantenida a los niveles elevados de estradiol secretados por los quistes foliculares, puede desarrollarse secundariamente una PPC por activación prematura del eje hipotalámico-hipofiso-gonadal. Además de la pubertad precoz, pueden ocurrir otras endocrinopatías hiperfuncionantes, que incluyen hipertiroidismo, exceso de hormona del crecimiento (rasgos acromegaloides), hipercortisolismo/hiperplasia suprarrenal autónoma y osteomalacia hipofosfatémica, lo que exige un seguimiento a largo plazo^(14,15).

Los niños pueden presentar crecimiento del pene y macroorquidismo, sin otros signos clínicos de pubertad precoz. Ello se debe a que la mutación de la subunidad $G\alpha$ se presenta únicamente en las células de Sertoli y produce su hipertrofia. El seguimiento ecográfico de esos niños demostró la presencia de anomalías ecográficas hasta en el 81% de ellos en forma de lesiones hiperecoicas, hipoeicoicas, heterogeneidad y calcificaciones focales. Se ha descrito el desarrollo de tumores de células germinales en algún caso, por lo que se recomienda el seguimiento ecográfico. En un porcentaje menor pueden asociar clínica de pubertad precoz, y ello ocurre cuando la mutación afecta también a las células de Leydig. Se presenta con pubarquia y axilarquia, olor apocrino, desarrollo del pene y ausencia de desarrollo genital acorde al volumen testicular. La explicación de la diferente expresividad entre niños y niñas puede estar en relación con fenómenos de impronta genética⁽¹³⁻¹⁶⁾.

El diagnóstico de SMA es fundamentalmente clínico. En casos de ausencia de aparente lesión ósea está indicado realizar una gammagrafía ósea y, si hay áreas de hipercaptación, efectuar una radiografía localizada en la zona para precisar la lesión ósea. Debido a que se trata de una mutación poscigótica, el estudio genético tiene un rendimiento variable en función de la muestra donde se realiza el estudio. Cuando el análisis se efectúa en el tejido afecto, la mutación se encuentra en más del 90% de los casos, independientemente de la presentación clínica. En cambio, si se realiza en sangre periférica, el rendimiento es mucho menor, y todavía menor si la paciente no presenta la tríada clásica del SMA. Debido al escaso rendimiento de los estudios genéticos, el diagnóstico del SMA es fundamentalmente clínico⁽¹¹⁻¹⁶⁾.

Testotoxicosis o pubertad precoz familiar limitada al varón

La testotoxicosis, o PPFV, es una forma de pubertad precoz, independiente de la activación de las gonadotropinas, causada por mutaciones activantes en heterocigosis del gen del receptor de la LH (*LHR*), bien en aparición *de novo*, bien por herencia autosómico dominante^(11,12). La consecuencia es la producción autónoma de testosterona por las células de Leydig y la aparición de una pubertad, habitualmente muy precoz, entre 1 y los 4 años de edad, con virilización rápida, incremento de la velocidad de crecimiento y aceleración de la edad ósea, con afectación de la talla adulta. A diferencia de otras formas de pubertad precoz, en estas formas puede haber aumento relativo del volumen testicular y hacer sospechar una PPC.

Otras causas de origen genético

Hipoplasia suprarrenal congénita por mutación del gen DAX1

Los niños con mutaciones en el gen *DAX1* (*dosage-sensitive sex reversal, adrenal congenital hypoplasia, critical region on X chromosome*) presentan insuficiencia suprarrenal por hipoplasia y habitualmente en la edad adulta asocian hipogonadismo hipogonadotropo. Sin embargo, hay casos descritos en lo que se presentan en la primera infancia como una pubertad precoz, y ello puede estar relacionado con la elevación de la corticotropina y la activación de las células de Leydig⁽⁵⁾.

Resistencia a los glucocorticoides

La resistencia glucocorticoidea, también conocida como síndrome de Chrousos, es una entidad rara causada por una mutación inactivadora del receptor de los glucocorticoides que produce una resistencia a la acción del cortisol. La elevación compensatoria de la corticotropina puede producir de manera secundaria una hiperproducción de andrógenos suprarrenales y de mineralocorticoides. La condición puede ser esporádica o familiar, y se piensa que son formas de resistencia parcial, ya que la insensibilidad completa al cortisol sería incompatible con la vida. La elevación de los andrógenos suprarrenales produce tanto en la niña como en el varón una pubarquia y una axilarquia precoces, y aceleración de la velocidad de crecimiento y de la edad ósea; en los varones ello no va acompañado de progresión del volumen testicular. El diagnóstico se basa en la demostración de elevación de la corticotropina, el cortisol y los andrógenos suprarrenales, y se confirmará mediante el estudio genético del gen *NR3C1*, que codifica el receptor de los glucocorticoides⁽⁵⁾.

Pubertad precoz periférica de origen adquirido

La PPP adquirida es *secundaria* a la presencia de niveles elevados de esteroides sexuales, de origen endógeno o exógeno. Se han descrito casos de PPP secundaria a la ingesta de anticonceptivos orales o de esteroides anabolizantes, así como tras el contacto a través de la piel de preparados que contienen estrógenos o testosterona (parches, gel, lociones de cabello, etc.). Diferentes *tumores* pueden producir elevación de esteroides sexuales y producir cuadros de pubertad precoz, tal como ocurre en los tumores gonadales o de origen suprarrenal. A nivel gonadal, hay que pensar en tumores de las células no germinales (tumores de la granulosa, tumores de la teca o tumores de células de

Leydig) o tumores de Sertoli en pacientes con síndrome de Peutz-Jeghers, complejo de Carney o neurofibromatosis de tipo 1. Los tumores germinales productores de gonadotropina coriónica humana (β hCG) pueden producir PPP en el varón, ya que tienen acción similar a la LH y estimulan la síntesis de testosterona; estos tumores pueden estar localizados a nivel cerebral en el área selar o supraselar, el mediastino, el hígado o las gónadas. En las niñas no producen cuadro de pubertad precoz, ya que la acción de la LH requiere la acción concomitante de la FSH para estimular la producción de estrógenos.

En las mujeres, se debe también pensar siempre en los *quistes foliculares benignos* como causa de hiperestrogenismo. Los quistes ováricos funcionales autónomos son una causa frecuente de PPP en las niñas. Los síntomas incluyen desarrollo mamario rápido y progresivo, y sangrado vaginal. Los niveles de estradiol son muy elevados, pero pueden estar normales o disminuidos si consultan cuando el quiste se ha roto. El diagnóstico se basa en la demostración de un quiste ovárico unilateral mayor de 1 cm, y que puede llegar a ser de 7 cm o más. Estos quistes son transitorios, se resuelven espontáneamente en un tiempo variable (2-13 meses), los marcadores tumorales (β hCG e inhibina son normales) y, si son grandes, hay que controlar que no se produzca una torsión ovárica.

El *síndrome de Van Wyk-Grumbach* incluye la asociación de hipotiroidismo primario grave y desarrollo puberal; en las niñas, el cuadro de pubertad precoz se acompaña de quistes ováricos, y, en los niños, de aumento del volumen testicular. La causa de esa pubertad precoz parece estar mediada por un aumento concomitante de FSH con niveles normales prepuberales de LH, de manera que el mecanismo que se propone es una estimulación paralela de la FSH por el aumento de tiro liberina, o una reacción cruzada entre la tiro tropina y el receptor de FSH^(4,5,11,12).

Diagnóstico de la pubertad precoz periférica

Ante un paciente con sospecha de pubertad precoz se deben realizar una serie de pruebas complementarias para el diagnóstico diferencial entre PPC y PPP, así como de variantes de la normalidad, como la telarquia precoz o la menarquia precoz. La determinación de esteroides gonadales y de gonadotropinas (LH y FSH), basales y tras estímulo con hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas (100 μ g/m² i.v.), es la herramienta primordial para el diagnóstico de una pubertad precoz. En la PPC se deberá demostrar la existencia de una activación del gonadostato, que determina una elevación de los esteroides gonadales, y en la PPP habrá una inhibición o inactivación del gonadostato a pe-

sar de la elevación en sangre de los esteroides sexuales. Las pruebas de imagen pueden ser necesarias para el diagnóstico de PPP, y entre ellas se incluye la edad ósea, la ecografía testicular, la ecografía ovárica y abdominal, la resonancia magnética en caso necesario, y una serie ósea y gammagrafía ósea para descartar una displasia fibrosa asociada al SMA^(4,5).

Los valores de testosterona son de enorme utilidad en el diagnóstico de la pubertad precoz en el varón, pero no permiten diferenciar entre una PPC y una PPP, y para ello se deberá estudiar el eje hipotálamico-hipofisario; niveles por encima de 0,5 ng/mL son indicativos de pubertad. Por el contrario, la cuantificación de 17-β estradiol en niñas presenta escasa sensibilidad, ya que valores normales no descartan una pubertad precoz. Por el contrario, niveles muy elevados de estradiol se encuentran en caso de tumores ováricos y suprarrenales productores de estrógenos y en caso de quistes ováricos. Los andrógenos suprarrenales (sulfato de dehidroepiandrosterona, androstenodiona y 17-hidroxi-progesterona) son útiles en el estudio de la PPP de origen suprarrenal. El diagnóstico hormonal del déficit de 21-hidroxilasa se basa en la demostración de niveles plasmáticos elevados de 17-hidroxiprogesterona. En el déficit clásico de 21-hidroxilasa, la 17-hidroxiprogesterona basal está muy elevada y se encuentra generalmente por encima de 20 ng/mL a las 48 horas de vida, aunque en realidad se alcanzan valores superiores a 30-100 ng/mL. La corticotropina, la androstenodiona y la testosterona también están elevadas. En las formas con pérdida de sal, la renina plasmática está elevada y la relación aldosterona/renina está siempre descendida. El cribado neonatal mediante la determinación de la 17-hidroxiprogesterona permite la detección precoz de las formas clásicas. En las formas no clásicas, el bloqueo es menos grave y la acumulación de 17-hidroxiprogesterona puede ser muy variable; cuando el nivel de 17-hidroxiprogesterona es superior a 10 ng/mL, el diagnóstico está establecido, y, si es inferior a 2 ng/mL, se puede excluir la enfermedad. Si los niveles no son concluyentes, se aconseja la realización de un test de corticotropina en el que se demuestre la elevación de los niveles pico de 17-hidroxiprogesterona por encima de 10-20 ng/mL. El estudio genético del gen CYP21A2 es útil y necesario para categorizar bien la forma clínica y establecer un asesoramiento genético familiar. Una elevación del sulfato de dehidroepiandrosterona superior a 700 µg/dL en un niño en edad prepuberal es altamente sugestivo de tumor suprarrenal. Las determinaciones de βhCG y α-fetoproteína son de utilidad como marcadores tumorales en casos de PPP secundaria a un tumor germinal^(9,10,17). Finalmente, ante una sospecha de PPP de origen genético se realizará el estudio molecular correspondiente.

Tratamiento de la pubertad precoz periférica de origen genético

Hiperplasia suprarrenal congénita

El objetivo del tratamiento es reemplazar la secreción fisiológica de glucocorticoides y mineralocorticoides para evitar la aparición de signos de insuficiencia suprarrenal, controlar los signos del hiperandrogenismo y evitar las complicaciones asociadas en la edad adulta. El tratamiento de las formas clásicas es complejo y debe ser individualizado, y requiere la implantación de un programa estructurado de intervención y seguimiento, que debe realizarse en centros con experiencia^(8,18,19). La hidrocortisona es el glucocorticoide indicado durante la infancia y la adolescencia, ya que es el corticoide más fisiológico, al tener una potencia superponible a la del cortisol endógeno; además, por su corta vida biológica, minimiza la afectación sobre el crecimiento y sobre otros efectos adversos. En el neonato con clínica de pérdida salina, las dosis son por vía endovenosa (50-75 mg/m²/día); cuando está estabilizado, se pasa a vía oral en una dosis de 25 mg/m²/día, y se va disminuyendo progresivamente. La dosis diaria total ha ido variando y actualmente se proponen unas dosis de hidrocortisona de 8-10-15 mg/m²/día en la infancia, variable en función de la edad. En la infancia (hasta los 2 años de edad) hay datos que indican una cierta insensibilidad periférica a la acción de los andrógenos, ya que el exceso de andrógenos no se acompaña de una aceleración de la velocidad de crecimiento y, por ello, se pueden usar dosis menores (8-10 mg/m²/día). En la adolescencia y durante la pubertad puede ser necesario incrementar la dosis, pero no superar los 17 mg/m²/día; la dosis total de hidrocortisona rara vez debe superar los 15-18 mg/m²/día⁽⁹⁾, ya que esas dosis se asocian con peor talla adulta. Las pautas recomendadas varían, pero la más habitual es fraccionar la dosis en tres tomas, con dosis superiores por la mañana. Adolescentes mayores y adultos pueden ser tratados con dosis moderadas de prednisona (5-7,5 mg/día o 6 mg/m²/día) o dexametasona (0,25 a 0,5 mg/día o 0,3 mg/m²/día) que no excedan el equivalente de 20 mg/m²/día de hidrocortisona. Los pacientes con pérdida salina requieren la administración de un mineralocorticoide. El más utilizado es la 9-α-fluorhidrocortisona, habitualmente a una dosis de 0,05-0,2 mg/día dividida en una o dos dosis. En la infancia hay una relativa resistencia a la acción de la aldosterona y una inmadurez tubular renal, y durante el período neonatal y en la primera infancia se requieren dosis más altas (en torno a 150-200 µg/m²/día), mientras que lactantes mayores y niños necesitan menos dosis (~125 µg/día entre 19 y 24 meses). Se requieren suplementos de cloruro de sodio durante el primer año de vida. La dosis de

mantenimiento de 9- α -fluorhidrocortisona es de 70-100 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$ ^(20,21). En relación con el tratamiento de las formas no clásicas, no hay un consenso de cuándo instaurar su indicación, si bien el tratamiento no debe indicarse de manera generalizada. El tratamiento se indica para los pacientes que presentan formas sintomáticas, que habitualmente son los casos que motivan una consulta médica, en dosis bajas, generalmente a la mitad de dosis que en las formas clásicas. Se debe valorar la edad, la clínica, la gravedad y la forma de presentación. En la infancia se debe valorar individualmente cada caso y considerarlo si existen signos clínicos de hiperandrogenismo y afectación de la talla adulta con aceleración progresiva de la velocidad de crecimiento y de la edad ósea, y se suspenderá el tratamiento una vez alcanzada la talla adulta.

La normalización de la talla adulta en pacientes con HSC es un reto difícil de conseguir con el tratamiento convencional, especialmente en pacientes con formas graves, por lo que se han ensayado otras opciones, como el uso de hormona de crecimiento humana recombinante y de inhibidores de la aromatasa. En los pacientes que presenten una pubertad precoz o de rápida evolución con afectación del pronóstico de talla se debe considerar la asociación de análogos de GnRH. En pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita en tratamiento con hidrocortisona el tratamiento asociado de hormona de crecimiento humana recombinante y análogos de GnRH ha mostrado un efecto beneficioso sobre la talla adulta con una significativa mejor talla adulta y una mayor ganancia talla respecto al pronóstico de crecimiento y la talla genética^(22,23). Es importante destacar que ninguna agencia reguladora ha aprobado esta indicación como indicación del tratamiento con hormona de crecimiento humana recombinante. El uso de los inhibidores de la aromatasa se ha estudiado en pacientes con HSC con resultados prometedores y se ha descrito una mejoría de la talla adulta en pacientes con forma clásica con la asociación de análogos de hormona liberadora de lutropina e inhibidores de la aromatasa al tratamiento convencional en pacientes que presentan una pubertad precoz⁽²⁴⁾.

Síndrome de McCune-Albright

El tratamiento del SMA tiene como objetivo frenar los síntomas asociados (sangrado vaginal, trastorno psicológico), y conseguir un adecuado crecimiento y talla adulta⁽⁵⁾. No existe ningún tratamiento con suficiente evidencia que haya demostrado beneficio a corto y largo plazo. La rareza de esta condición, junto con la características pleomórficas de sus manifestaciones clínicas, representa un obstáculo para realizar investigación clínica rigurosa. Por ello, los avances en el tratamiento de esta condi-

ción se han obtenido de series retrospectivas de casos clínicos y estudios clínicos no aleatorizados. La evolución es intermitente y no predecible, de manera que puede haber períodos largos de tiempo de quiescencia y ausencia de sangrados, por lo que inicialmente se puede recomendar un período de observación antes de iniciar un tratamiento⁽¹¹⁾. El tratamiento médico se indica en las pacientes con quistes ováricos recurrentes asociados a sangrado vaginal frecuente y evolución clínica compatible con una pubertad adelantada, lo que puede afectar a la talla adulta. La decisión de iniciar un tratamiento debe ser individualizada con un período de observación previo para evaluar la gravedad y la expresividad del cuadro clínico.

La *exéresis quirúrgica* del quiste de ovario o la ooforectomía no se recomiendan, dado el negativo impacto que ello puede tener en la fertilidad de la paciente y el potencial de recurrencia de los quistes en el tejido ovárico residual⁽²⁵⁾.

A lo largo de la historia se han utilizado diferentes fármacos. Históricamente, derivados progestágenos como el *acetato de medroxiprogesterona*, que es un progestágeno sintético con acción antiestrógena y antiandrógena que al inhibir la secreción de gonadotropinas inhibe la esteroidogénesis gonadal, produce una regresión de los signos puberales y una detención del sangrado vaginal, pero no una disminución significativa de la velocidad de crecimiento ni de la progresión de la edad ósea. El *acetato de ciproterona* es un derivado progestágeno que, además de inhibir la secreción de gonadotropinas, tiene una acción antiandrógena periférica, y también ha sido un tratamiento ampliamente utilizado, pero con poca efectividad. Ninguno de estos dos tratamientos ha demostrado influencia sobre el crecimiento y la talla adulta, por lo que se han abandonado. El *ketoconazol*, un inhibidor de la actividad del citocromo P450 y, por lo tanto, de la esteroidogénesis tanto a nivel gonadal como suprarrenal, se ha empleado en el SMA, que, si bien es útil para frenar el sangrado vaginal, disminuir los niveles de estradiol y detener la progresión puberal, existen dudas en relación con su seguridad a largo plazo y al potencial riesgo de producir hepatotoxicidad e insuficiencia suprarrenal^(11,12).

Otras intervenciones farmacológicas han buscado frenar la producción de estrógenos mediante el uso de los inhibidores de la aromatasa o en el bloqueo del receptor de estrógenos. Los *inhibidores de la aromatasa* son un grupo de fármacos no esteroideos que compiten y bloquean la acción de la aromatasa, enzima que cataliza el paso y la conversión de andrógenos en estrógenos. Se han utilizado los de primera y segunda generación, como la testolactona y el fadrozol, respectivamente, pero han mostrado poca eficacia, posibles efectos adversos y dificulta-

des de adherencia. La *testolactona* ha demostrado eficacia para reducir los niveles de estradiol y detener los sangrados vaginales, pero no para mejorar el crecimiento y el pronóstico de talla adulta, y sus efectos fueron más llamativos en el primer año de tratamiento. A su vez, requiere fraccionar la dosis diaria en cuatro tomas, lo que dificulta la adherencia y el cumplimiento⁽²⁶⁾. El *fadrozol* es un inhibidor de la aromatasas de segunda generación, no específico de la aromatasas, ya que se ha demostrado que es capaz de producir una disminución de los niveles de cortisol y aldosterona, y un aumento de los niveles de renina. Los estudios realizados no han sido eficaces para normalizar el crecimiento y la progresión de la edad ósea, y tampoco se demostró una disminución significativa de los niveles de estradiol y del volumen ovárico y de las metrorragias. Esta ausencia de efectividad llevó al estudio de nuevos inhibidores de la aromatasas, más específicos y potentes, como los de tercera generación⁽²⁶⁾.

Los inhibidores de la aromatasas de tercera generación, como el letrozol y el anastrozol, han mostrado una mejor eficacia en el SMA. El *anastrozol* se ha mostrado ineficaz en un estudio prospectivo internacional que consiguió reunir a 28 niñas tratadas durante un año, ya que no presentaron diferencias significativas de la aceleración de la edad ósea, frecuencia de sangrados vaginales y volumen uterino y ovárico en relación con el período pretratamiento. Si bien mostró un buen perfil de seguridad, su ineficacia hace que no se considere como indicación del SMA. Un estudio piloto inicial de nueve pacientes tratadas con *letrozol* durante un período de 36 meses demostró ser eficaz en la detención del sangrado vaginal, la disminución de la velocidad de crecimiento y la progresión puberal. Si bien los niveles de estradiol y el volumen ovárico disminuyeron a los seis meses, posteriormente se produjo un aumento de estos a los 12-14 meses, pero sin alcanzar significación estadística. El tratamiento se toleró bien, pero una paciente sufrió aumento del tamaño del quiste de ovario que resultó en una torsión ovárica⁽²⁷⁾ y precisó cirugía, y ello motivó una posible asociación con el uso del letrozol. Posteriormente, un estudio de seguimiento a largo plazo durante 10 años que incluía a 28 pacientes tratadas con letrozol, entre las que se incluyeron las nueve pacientes del anterior ensayo, demostró eficacia en el cese del sangrado vaginal, así como una detención de la progresión de la edad ósea, una disminución de la velocidad de crecimiento y una mejoría del pronóstico de talla y de la talla adulta, con ausencia de efectos adversos y de cambios en el tamaño del volumen uterino y ovárico. Sobre la base de este estudio, el letrozol se ha mostrado como un tratamiento eficaz y seguro en niñas con SMA⁽²⁸⁾.

El *tamoxifeno*, un modulador del receptor de los estrógenos, se ha utilizado en niñas con SMA, y se ha

demostrado su eficacia en el cese de las metrorragias, y la disminución de la velocidad de crecimiento y de la progresión de la edad ósea, con una mejoría del pronóstico de la talla adulta, y no tanto de la talla adulta, sin producir cambios en el volumen uterino y espesor endometrial⁽²⁹⁾ ni cambios en la densidad mineral ósea. Sin embargo, otro estudio de un año de observación mostró una eficacia similar, pero con aumento del tamaño uterino^(29,30). Se ha discutido su posible efecto en relación con su efecto agonista parcial a nivel endometrial, y la posibilidad de incrementar el volumen uterino y su asociación con tumores del estroma uterino, por lo que se recomienda la realización de controles ecográficos, si bien no se ha descrito ningún caso⁽³⁰⁾. El *fulvestrant*, un antagonista puro del receptor de estrógenos, se ha estudiado en 30 niñas con SMA durante un año y se ha mostrado moderadamente efectivo y seguro para cesar las metrorragias y la progresión de la maduración ósea, pero no se demostró un efecto significativo a nivel de la velocidad de crecimiento y del pronóstico de talla adulta, y tiene la desventaja de requerir administración intramuscular⁽³¹⁾ y producir reacciones locales. En la actualidad, el letrozol se considera el tratamiento de primera línea en niñas con SMA, con el tamoxifeno o el fluevestrant como terapia coadyuvante en caso de necesidad⁽¹³⁾. En las niñas con frecuentes episodios de sangrado se puede recomendar el uso de un modulador del receptor de estrógenos, como el tamoxifeno, o un inhibidor de la aromatasas de tercera generación, como el letrozol. Ambos tratamientos han demostrado una eficacia y seguridad razonable, si bien no existen estudios controlados a largo plazo⁽¹¹⁾.

En *niños*, el SMA es mucho menos frecuente. En ellos, los objetivos son bloquear tanto la acción de la testosterona, para evitar una masculinización somática precoz, y de los estrógenos, para evitar el cierre de los cartílagos de crecimiento y la afectación de la talla adulta. En los casos descritos se ha utilizado la combinación de un bloqueador del receptor de andrógenos, como la bicalutamida, y un inhibidor de la aromatasas, como el anastrozol, con buena respuesta⁽³²⁾. En la bibliografía son escasas las series notificadas y también se ha utilizado la combinación de ketoconazol y acetato de ciproterona⁽¹³⁾. En la [tabla 1](#) se presentan las dosis de los fármacos utilizados en el tratamiento del SMA^(5,12). Tanto las niñas como los niños pueden presentar una pubertad precoz central secundaria, hecho que hay que controlar en la evolución, y en ese caso asociar análogos de GnRH.

En el seguimiento del SMA es necesario estar pendientes de las manifestaciones asociadas que pueden aparecer, como hipertiroidismo, hipersecreción de hormona del crecimiento o displasia fibrosa polioestótica. El tratamiento de la enfermedad ósea

Tabla 1. Fármacos empleados en el tratamiento de la pubertad precoz periférica.

| Fármaco | Mecanismo de acción | Dosificación |
|--------------------------------|---|---------------------------|
| Acetato de medroxiprogesterona | Progestágeno inhibidor de las gonadotropinas | 2,5-10 mg/día |
| Acetato de ciproterona | Progestágeno con acción antiandrogénica | 70 mg/m ² /día |
| Ketoconazol | Inhibidor de la enzima citocromo P450 | 15-20 mg/kg/día |
| Espironolactona | Bloqueador del receptor de andrógenos | 2-5 mg/kg/día |
| Bicalutamida | Bloqueador del receptor de andrógenos | 2 mg/kg/día |
| Tamoxifeno | Modulador del receptor de estrógenos | 20 mg/día |
| Fulvestrant | Bloqueador del receptor de estrógenos | 2-4 mg/kg/mes (i.m.) |
| Testolactona | Inhibidor de la aromatasas de primera generación (esteroideo, supresión < 90%) | 10 mg/kg/6 horas |
| Fadrozol | Inhibidor de la aromatasas de segunda generación (no esteroideo, supresión del 92,6%) | 2 mg/12 horas |
| Anastrozol | Inhibidor de la aromatasas de tercera generación (no esteroideo, supresión del 97,3%) | 1 mg/día |
| Letrozol | Inhibidor de la aromatasas de tercera generación (no esteroideo, supresión del 99%) | 2,5 mg/día |

marca con frecuencia la calidad de vida de la paciente y requiere un abordaje especializado e individualizado, en el que la cirugía ortopédica y traumatológica es parte principal del tratamiento. No existe en la actualidad ningún tratamiento médico que sea capaz de prevenir las complicaciones óseas del SMA. Se han utilizado los bisfosfonatos en un intento de aliviar el dolor y mejorar la funcionalidad y la calidad del hueso, con resultados dispares. Otros agentes utilizados para mejorar la calidad del hueso son el denosumab, anticuerpo monoclonal anti-RANKL que bloquea la resorción ósea, y el tocilizumab, anticuerpo antirreceptor de interleucina-6, y se basa en la existencia de pacientes con elevación de la interleucina-6. El raquitismo hipofosfatémico puede afectar a la calidad ósea, por lo que se deben monitorizar los niveles de fósforo y, si se detecta, iniciar tratamiento con suplementos de fósforo y calcitriol. En su fisiopatología se ha implicado la acción del factor de crecimiento fibroblástico 23, y se han descrito casos con buena respuesta al burosumab^(13,33).

Testotoxicosis o pubertad precoz familiar limitada al varón

En la testotoxicosis, o PPFV, se han utilizado históricamente diferentes fármacos, como el acetato de medroxiprogesterona y el acetato de ciproterona, pero han demostrado una eficacia limitada con modestos resultados en la talla final y con frecuente PPC secundaria⁽³⁴⁾. El ketoconazol es un inhibidor de la actividad del sistema citocromo P450 y es capaz de inhibir la esteroidogénesis gonadal y suprarrenal. Se ha utilizado clásicamente en esta condición y ha demostrado mayor eficacia y mejoría de la talla adulta⁽³⁵⁾. Estudios a largo plazo han demostra-

do que mejora la talla adulta con buena tolerancia. Sin embargo, el riesgo de inducir una insuficiencia suprarrenal y su potencial hepatotoxicidad han limitado su uso. La opción más utilizada es la combinación de un inhibidor de la aromatasas y un antiandrógeno, como la bicalutamida o la espironolactona, y se han demostrado beneficios en la talla adulta. Se han publicado resultados de un ensayo clínico que utiliza la asociación anastrozol (inhibidor de la aromatasas), que inhibe la conversión de testosterona a estradiol, y bicalutamida (potente bloqueador del receptor de andrógenos) durante un año, que han demostrado una disminución de la progresión de la edad ósea y de la velocidad de crecimiento, pero no se han publicado los datos a largo plazo⁽³⁶⁻³⁸⁾. Se han comunicado casos aislados de buena evolución a largo plazo usando esta combinación terapéutica⁽³⁹⁻⁴¹⁾. Dada la escasa utilización del letrozol en esta condición, es difícil de establecer su eficacia en comparación con el anastrozol. Tanto el uso del ketoconazol como la combinación de inhibidores de la aromatasas y un antiandrógeno pueden inducir la activación precoz del gonadostato y determinar la aparición de pubertad precoz, en cuyo caso será necesario añadir tratamiento con análogos de GnRH. En la [tabla 1](#) se presentan las dosis de los fármacos utilizados en el tratamiento de la PPFV^(5,12).

Conclusión

La PPP es una condición patológica poco frecuente que resulta de una excesiva producción de esteroides sexuales, de origen gonadal o extragonadal, que no resulta de una activación central del eje de las gonadotropinas. Con la excepción de la HSC, el resto de las entidades, como el SMA y la PPFV, son

excepcionales. El tratamiento del SMA y de la PPFV debe estar basado en la bibliografía reciente y actualizada, considerando que el nivel de evidencia y el grado de recomendación de los fármacos que se utilizan en la actualidad no son los deseables, y que muchos son utilizados *off label*⁴²⁻⁴⁴. Ello obliga a individualizar cada caso. Será necesario ofrecer una información veraz sobre los beneficios esperados, sus limitaciones y los posibles efectos secundarios, y cualquier opción que se tome deberá ser compartida y consensuada con la familia.

Bibliografía

- Argente J, Dunkel L, Kaiser UB, Latronico AC, Soriano-Guillén L, Tena-Sempere M. Molecular mechanisms of normal and pathological puberty: from basic mechanisms to clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023; 11: 203-16.
- 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.
- Ferrández Longás A, Bager 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): S425-62.
- Cheuiche AV, Guimaraes da Silveira L, Pedroso de Paula LC. Diagnosis and management of precocious sexual maturation: an updated review. *Eur J Pediatr* 2021; 180: 3073-87.
- Soriano-Guillén L, Argente J. Pubertad precoz periférica: fundamentos clínicos y diagnóstico-terapéuticos. *An Pediatr (Barc)* 2012; 76: 229. e1-10.
- Kang E, Cho JH, Choi JH, Yoo HW. Etiology and therapeutic outcomes of children with gonadotropin-independent precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2016; 21: 136-42.
- Auer MK, Nordenstrom A, Lajic S, Reisch N. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* 2023; 401: 227-44.
- Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin L, Conway G, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 4043-88.
- Labarta Aizpún JI, De Arriba Muñoz A, Ferrer Lozano M. Hiperplasia suprarrenal congénita. *Protoc Diagn Terap Pediatr* 2019; 1: 141-56.
- Rodríguez A, Ezquieta B, Labarta JI, Clemente M, Espino R, Rodríguez A, Escribano A. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con formas clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa. *An Pediatr* 2017; 87: 116.e1-10.
- Fuqua JS, Eugster EA. Presentation and care for children with peripheral precocious puberty. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2024; 53: 251-65.
- Haddad NG, Eugster EA. Peripheral precocious puberty including congenital adrenal hyperplasia: causes, consequences, management and outcomes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2019; 33: 101273.
- Boyce AM, Collins MT. Fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome: a rare, mosaic disease of Gs α activation. *Endocr Rev* 2020; 41: 345-70.
- Gryngarten M, Comar H, Arcari A, Boulgourdjian E, Escobar ME. Síndrome de McCune-Albright, una forma poco frecuente de pubertad precoz: diagnóstico, tratamiento y evolución. *Arch Argent Pediatr* 2021; 119: e420-7.
- Faria AG, Montenegro LR, Jorge AAL, Martin RM, Fragoso MCBV, Tinano FR, et al. Peripheral precocious puberty in girls with McCune Albright syndrome: a case series. *Arch Endocrinol Metab* 2025; 69: e240459.
- Tuffano M, Ciofi D, Armendolea A, Stagi S. Auxological and endocrinological features in children with McCune-Albright syndrome: a review. *Front Endocrinol* 2020; 11: 552.
- Krone N, Arlt W. Genetics of congenital adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 181-92.
- Mallappa A, Merke DP. Management challenges and therapeutic advances in congenital adrenal hyperplasia. *Nat Rev Endocrinol* 2022; 18: 337-52.
- Webb EA, Krone N. Current and novel approaches to children and young people with congenital adrenal hyperplasia and adrenal insuffi-

- ciency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015; 29: 449-68.
20. Hindmarsh PC. Management of the child with congenital adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 193-208.
 21. Claahsen-van-der Grinten H, Speiser PW, Ahmed SF, Arlt W, Auchus RJ, Falhammar H, et al. Congenital adrenal hyperplasia. Current insights in pathophysiology, diagnostics and management. *Endocr Rev* 2022; 43: 91-159.
 22. Liu K, Vogiatzi MG, Marshall I, Harbinson MD, Macapagal MC, Betensky B, et al. Treatment with growth hormone and luteinizing hormone releasing hormone analog improves final adult height in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3318-25.
 23. Liu K, Harbinson MD, Lekarev O, Vogiatzi MG, New MI. Final adult height in children with congenital adrenal hyperplasia treated with growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1710-7.
 24. Juan L, Huamei M, Zhe S, Yanhong L, Hongshan C, Qiuli C, et al. Near-final height in 82 chinese patients with congenital adrenal hyperplasia due to classic 21-hydroxylase deficiency: a single-center study from China. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016; 29: 841-8.
 25. Nabhan ZM, West KW, Eugster EA. Oophorectomy in McCune-Albright syndrome: a case of mistaken identity. *J Pediatr Surg* 2007; 42: 1578-83.
 26. Neyman A, Eugster EA. Treatment of girls and boys with McCune-Albright Syndrome with precocious puberty-update 2017. *Pediatr Endocrinol Rev* 2017; 15: 136-41.
 27. Feuillan P, Calis K, Hill S. Letrozole treatment of precocious puberty in girls with McCune-Albright Syndrome: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2100-6.
 28. Estrada A, Boyce AM, Brillante BA, Guthrie LC, Gafni RI, Collins MT. Long-term outcomes of letrozole treatment for precocious puberty in girls with with McCune-Albright Syndrome. *Eur J Endocrinol* 2016; 15: 477-83.
 29. De G Buff Passone C, Kuperman H, Cabral de Menezes-Filho H, Spassapan Oliveira Esteves L, Lana Obata Giroto R, Damiani D. Tamoxifen improves final height prediction in girls with McCune-Albright syndrome: a long follow-up. *Horm Res Pediatr* 2020; 84: 184-9.
 30. Eugster EA, Rubin SD, Reiter EO. Tamoxifen treatment of precocious puberty in McCune-Albright syndrome: a multicenter trial. *J Pediatr* 2003; 143: 60-6.
 31. Sims EK, Garnett S, Guzman F, Paris F, Sultan C, Eugster EA; Fulvestrant McCune-Albright study group. Fulvestrant treatment of precocious puberty in girls with McCune-Albright syndrome. *Int J Pediatr Endocrinol* 2012; 2012: 26.
 32. Ferrigno R, Pellino V, Savanelli MC, Cioffi D, Argenziano G, Esposito F, et al. Growth and pubertal outcome of three-years medical treatment of peripheral precocious puberty in a boy with McCune-Albright syndrome: a case report. *BMC Pediatr* 2025; 25: 800.
 33. Apperley LJ, Senniappan S. Burosumab therapy in a pediatric patient with McCune-Albright syndrome: a case report. *Horm Res Pediatr* 2023; 96: 341-8.
 34. Almeida MQ, Brito VN, Linst TS, Guerra-Junio G, de Castro M, Antonini SR, et al. Long-term treatment of familial male-limited precocious puberty (testotoxicosis) with cyproterone acetate or ketoconazole. *Clin Endocrinol* 2008; *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69: 93-8.
 35. Soriano-Guillén L, Lahlou M, Chauvet G, Roger M, Chaussain JL, Carel JC. Adult height after ketoconazole treatment in patients with familial male-limited precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 147-51.
 36. Reiter EO, Mauras N, McCormick K, Kulshreshtha B, Amrhein M, De Luca F, et al. Bicalutamide plus anastrozole for the treatment of gonadotropin-independent precocious puberty in boys with testotoxicosis: a phase II, open-label pilot study (BATT). *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010; 23: 999-1009.
 37. Leschek EW, Flor AC, Bryant JC, Jone JV, Barnes KM, Cutler GB Jr. Effect of antiandrogen, aromatase inhibitor, and gonadotropin-releasing hormone analog on adult height in familial male precocious puberty. *J Pediatr* 2017; 190: 229-35.
 38. Lenz AM, Shulman D, Eugster EA. Bicalutamide and third-generation aromatase inhibitors in testotoxicosis. *Pediatrics* 2010; 126: e728-33.
 39. Xie D, Guo S, Ma H. The clinical characteristics of 10 cases and adult height of six cases of rare

- familial male-limited precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2025; 38: 488-93.
40. Kreher NC, Pescovitz OH, Delameter P. Treatment of familial male-limited precocious puberty with bicalutamide and anastrozol. *J Pediatr* 2006; 149: 416-20.
41. Lane LC, Flowers J, Johnston J, Cheetham T. Adult height in patients with familial male-limited precocious puberty and the role of an aromatase inhibitor in patient management. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2018; 31: 551-60.
42. Wit JM, Hero M, Nunez SB. Aromatase inhibitors in pediatrics. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8: 135-47.
43. Committee on Drugs. Off-label use of drugs in children. *Pediatrics* 2014; 133: 563-7.
44. Shulman DI, Francis GL, Palmert MR, Eugster EA. Use of aromatase inhibitors in children and adolescents with disorders of growth and adolescent development. *Pediatrics* 2008; 121: e975-83.

PUBERTAD PRECOZ

1. Desarrollo genital precoz en lactante: en qué tenemos que pensar

Claudia Aurell Gavaldà

Corporació Parc Taulí, Sabadell Hospital, Institut Universitari Parc Taulí, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Bellaterra, E-08193 Barcelona, Spain

2. PPC y normal en dos pacientes con la misma mutación en *MKRN3*

Alba Vilas Franquesa

Corporació Parc Taulí, Sabadell Hospital, Institut Universitari Parc Taulí, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Bellaterra, E-08193 Barcelona, Spain

3. Pubertad precoz periférica

Claudia Cifuentes Zamalloa

Hospital Universitario Cruces, Bilbao, E-48903 Bilbao

4. Variante del gen *MECP2* como causa de pubertad precoz

Juan Diego Carmona Ponce

Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla

PUBERTAD RETRASADA

5. Un reto: diagnóstico diferencial entre RCCP e hipo congénito

Francisco Javier Mejorado Molano

Institute of Biomedical Research-Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid, E-28049 Madrid

6. Desarrollo puberal normal, anatomía no convencional

Priscila Llena Isla

Hospital Universitario de Lleida

7. Caso de ooforectomía a los 2 años y diagnóstico de SMA a los 20 años

José Andrés Martínez García

Hospital Infantil Universitario Miguel Servet, Zaragoza, E-50009 Zaragoza

8. Retraso puberal en varón: diagnóstico, transición y tratamiento

Laura Escolà Morales

Corporació de Salut del Maresme i La Selva. Hospital Sant Jaume de Calella. Calella, E-08370, Barcelona

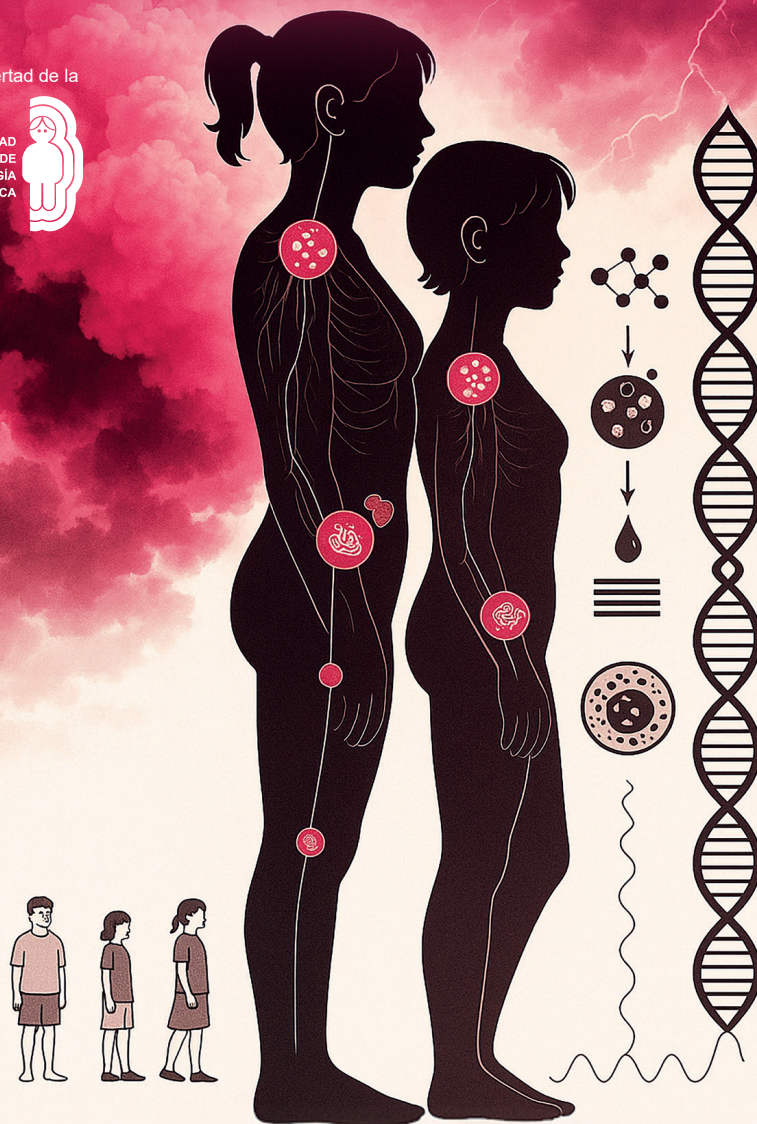
I JORNADA de AVANCES en PUBERTAD

27 de marzo de 2026

MADRID
HOTEL RAFAEL ATOCHA

ORGANIZA
Grupo de Pubertad de la

SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE
ENDOCRINOLOGÍA
PEDIÁTRICA



JORNADA de AVANCES en PUBERTAD

27 de marzo de 2026
MADRID
HOTEL RAFAEL ATOCHA

Coordinadores ▶ Prof. Jesús Argente y Prof. Leandro Soriano.

PROGRAMA

08:30-09:00 **RECOGIDA DE DOCUMENTACIÓN**

09:00-09:15 **INAUGURACIÓN**

- ▶ Dra. Constanza Navarro Moreno. *Vocal de la SEEP*
- ▶ Prof. Jesús Argente. *Coordinador del Grupo de Pubertad de la SEEP*

09:15-11:30 **INVESTIGACIÓN TRANSLACIONAL EN PUBERTAD**

MODERADOR ▶ Prof. José Ignacio Labarta Aizpún. *Miembro del Grupo de Pubertad de la SEEP, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza*

Ponencia 1. Influencia del estado nutricional sobre el desarrollo puberal

- ▶ Prof. Manuel Tena Sempere. *CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición, Instituto de Salud Carlos III. Departamento de Fisiología e Inmunología. Universidad de Córdoba. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica (IMIBIC)/Hospital Reina Sofía*

Ponencia 2. Update on the secular trend in puberty

- ▶ Prof. Anders Juul. *Department of Growth and Reproduction, Copenhagen University Hospital- Rigshospitalet, Copenhagen*

Ponencia 3. Molecular advances in the diagnosis of central precocious puberty

- ▶ Prof. Jesús Argente. *CIBER Fisiopatología de Obesidad y Nutrición, Instituto Carlos III. Departamento de Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IP), Madrid*

Ponencia 4. Molecular advances in the diagnosis of delayed puberty

- ▶ Prof. Sasha Howard. *The William Harvey Research Institute - Faculty of Medicine, Queen Mary, University of London, Department of Paediatric Endocrinology, Barts Health NHS Trust, London, UK*

11:30-12:00 **PAUSA-CAFÉ**



12:00-14:00 **DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO**

MODERADORA ▶ **Dra. Amaia Vela Desojo.** *Miembro del Grupo de Pubertad de la SEEP, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, Vizcaya*

Ponencia 5. Imagen en el diagnóstico de la pubertad precoz

▶ **Dra. Lidia Castro Feijóo.** *Miembro del Grupo de Pubertad de la SEEP, Hospital Clínico Universitario Santiago de Compostela, Santiago de Compostela*

Ponencia 6. Diferentes tratamientos para un mismo objetivo: inducir la pubertad

▶ **Prof. Leandro Soriano Guillén.** *Miembro del Grupo de Pubertad de la SEEP, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid*

Ponencia 7. Análogos de GnRH: tipos y administración

▶ **Dr. Francisco Javier Herrero Espinet** *Miembro del Grupo de Pubertad de la SEEP, Corporación de Salud del Maresme y la Selva, Calella, Barcelona*

Ponencia 8. Opciones terapéuticas para la pubertad precoz periférica de origen congénito

▶ **Prof. José Ignacio Labarta Aizpún.** *Miembro del Grupo de Pubertad de la SEEP, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza*

14:00-15:00 **COMIDA DE TRABAJO**

15:00-17:00 **CASOS CLÍNICOS INTERACTIVOS**

MODERADORES ▶ **Prof. Raquel Corripio Collado.** *Miembro del Grupo de Pubertad de la SEEP, Corporación Sanitaria Parc Taulí, Sabadell, Barcelona*

Dra. Paula Sol Ventura Wichne. *Miembro del Grupo de Pubertad de la SEEP, Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol, Badalona*

8 casos clínicos representativos e interactivos. 10' de exposición y 5' de preguntas

17:00-17:15 **CLAUSURA**

▶ **Dra. Constanza Navarro Moreno.** *Vocal de la SEEP*

▶ **Prof. Jesús Argente.** *Coordinador del Grupo de Pubertad de la SEEP*

JORNADA de AVANCES en PUBERTAD

27 de marzo de 2026

MADRID
HOTEL RAFAEL ATOCHA

SEDE

Hotel Rafael Atocha
C. de Méndez Álvaro, 30, Arganzuela
28045 Madrid



◀ **Cómo llegar**

SECRETARÍA TÉCNICA

GRUPO PACIFICO
The power of meeting