



Viernes 7 de febrero de 2014

Seminario:

Abordaje de la talla baja y de las alteraciones de la pubertad

Ponente/monitora:

■ **Lourdes Ibáñez Toda**

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

**Textos disponibles en
www.aepap.org**

¿Cómo citar este artículo?

Ibáñez Toda L, Marcos Salas MV. Abordaje de la talla baja y de las alteraciones de la pubertad. En AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2014. Madrid: Exlibris Ediciones; 2014. p. 187-205.



Comisión de Formación Continuada
del Sistema Nacional de Salud
Comisión de Formación Continuada
de los Profesores Asistentes de
la Universidad de Madrid

Abordaje de la talla baja y de las alteraciones de la pubertad

Lourdes Ibáñez Toda

*Profesora Titular de Pediatría. Hospital Sant Joan de Déu. Universidad de Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III, Madrid.
libanez@hsjdbcn.org*

M.^a Victoria Marcos Salas

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital de Terrassa, Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

RESUMEN

Exponemos la evolución clínica de un paciente con talla baja familiar, con una previsión de talla final en la zona diana, en el que no está indicado realizar ningún tipo de tratamiento. La talla baja familiar se ha incluido en el espectro de la denominada talla baja idiopática, entidad mal definida que incluiría aquellos pacientes con retraso de crecimiento de etiología no filiada, sin patología hormonal aparente. En algunos de estos pacientes se han demostrado mutaciones en heterocigosis de genes implicados en el crecimiento; sin embargo el tratamiento con hormona de crecimiento (GH) en pacientes con talla baja idiopática (incluyendo la talla baja familiar) no mejora de manera significativa la talla final.

Se propone el esquema diagnóstico de la talla baja destacando las variantes normales; se exponen las características clínicas y analíticas diferenciales que permiten llegar al diagnóstico de las causas de talla baja patológica y se mencionan las entidades susceptibles de tratamiento con rhGH, así como posibles indicaciones futuras.

El adelanto puberal es un hecho real en sociedades desarrolladas que ha trascendido el medio sanitario para extenderse a la sociedad a través de los medios de comunicación. Este avance en la maduración sexual produce alarma social y familiar, y por consiguiente, es un motivo de consulta cuya frecuencia va en aumento.

A fin de evitar consultas y/o tratamientos innecesarios, es fundamental conocer la fisiología de la pubertad normal y la fisiopatología de las situaciones que potencialmente se desvían de la normalidad.

Se expone la historia clínica de una niña de 7 años, con inicio de desarrollo mamario de unos meses de evolución. En esta paciente se asocian factores de riesgo neonatales y postnatales que pueden condicionar adelanto puberal. Se comenta la secuencia diagnóstica así como las posibilidades de tratamiento.

ABORDAJE DE LA TALLA BAJA

Introducción

El patrón de crecimiento de un individuo es el resultado de la interacción de *factores endógenos* (genéticos, hormonales, metabólicos, receptividad de los tejidos), y *factores exógenos* (nutrición, actividad física, influencias psicosociales). Los factores endógenos determinan entre el 50% y el 80% de la talla adulta; en los últimos años, se han identificado cientos de genes que se asocian con la variabilidad del tamaño al nacer y con el crecimiento postnatal. La importancia de los factores exógenos queda reflejada en el incremento de talla que se observa en los países industrializados, debido a las mejores condiciones sociales, sanitarias y económicas.

La mayoría de los factores implicados en la regulación del crecimiento actúan de manera simultánea; sin embargo, algunos de ellos son más determinantes en la vida intra- o extrauterina:

- a) *Crecimiento prenatal-primer año de vida postnatal*: el crecimiento depende fundamentalmente de factores genéticos, y en la vida fetal, está además condicionado por el tamaño materno y por el aporte de nutrientes a través de la placenta. La hormona de crecimiento (GH) no juega un papel primordial, mientras que la insulina y los factores de crecimiento tisulares semejantes a la insulina tipo I (IGF-I) y tipo 2 (IGF-II) son fundamentales en esta etapa¹. Diversos polimorfismos genéticos, presentes en

genes fetales o de los progenitores, y con menor frecuencia placentarios, están implicados en la variabilidad del tamaño al nacer².

- b) *Crecimiento prepuberal*: desde el final del primer año de vida hasta el período prepuberal. El crecimiento está determinado por factores genéticos, y la GH y los IGFs son también importantes.
- c) *Puberal*: los esteroides sexuales producidos por las gónadas determinan el crecimiento puberal, los factores genéticos tienen un papel más secundario; el incremento puberal de la síntesis de GH (en sinergia con las hormonas sexuales) es fundamental para un crecimiento puberal adecuado.

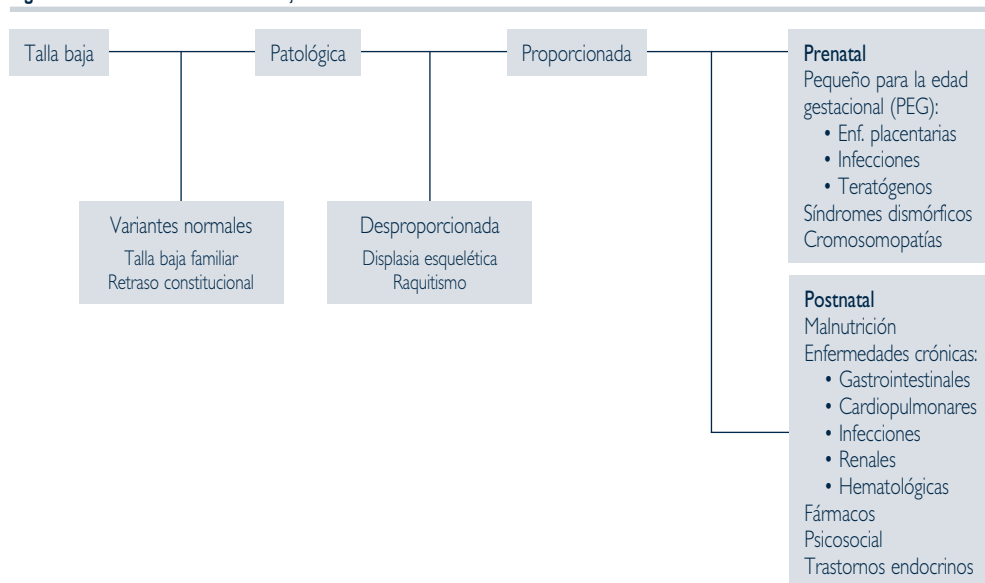
Se considera que *la talla es baja* cuando ésta se sitúa por debajo de -2,5 desviaciones estándar (DE) de la media para la edad, sexo y grupo étnico del individuo. Hablamos de *talla baja extrema* cuando ésta se encuentra por debajo de -3 DE.

La existencia de una talla dentro de los límites normales no excluye la posibilidad de un crecimiento patológico. Por este motivo hay que valorar siempre la *velocidad de crecimiento*, que depende de la edad y sexo, pero también de otros factores, como el ritmo individual de maduración, o el componente genético de talla. En general, una velocidad de crecimiento mantenida inferior a -1 DE de la media para la edad y sexo (aproximadamente el percentil 10) debe hacer considerar patología asociada. Un cambio en el percentil de crecimiento se puede producir de manera fisiológica en dos momentos de la vida de un individuo: durante los primeros dos años de vida, en el caso de niños cuyos padres estén situados en un percentil normal-bajo de la curva de crecimiento (hay un proceso de "adaptación" a la talla familiar), y durante la pubertad, en aquellos sujetos con retraso constitucional del crecimiento que desarrollan una pubertad retrasada.

Desde el punto de vista práctico, los *hipocrecimientos* se pueden dividir en dos categorías principales (Fig. 1):

- a) *Variantes "normales"*: se trata de niños sanos con un potencial de crecimiento inferior al de la media poblacional (talla baja familiar), o con un patrón de

Figura 1. Clasificación de la talla baja



maduración tardía (retraso constitucional). La potencial "normalidad" de estas entidades está en la actualidad cuestionada, ya que existe evidencia de que estos pacientes pueden presentar cambios genéticos, como polimorfismos o mutaciones del eje GH/IGFs³.

- b) *Talla baja patológica*: en la mayoría de los casos se puede identificar la causa de la talla baja. Cabe distinguir la talla baja proporcionada o hipocrecimiento armónico, de la desproporcionada o hipocrecimiento disarmónico. En este último apartado se encuentran las displasias esqueléticas y las enfermedades óseas metabólicas (raquitismos). Dentro del grupo de hipocrecimientos armónicos es importante diferenciar los de inicio prenatal de los de inicio postnatal. En este grupo se encontraría también la *talla baja idiopática*, entidad mal definida que incluiría aquellos pacientes con retraso de crecimiento de etiología no filiada, y con aparente integridad del eje GH/IGFs. En algunos de ellos, sobre todo los que asocian talla baja familiar; se han descrito mutaciones de genes implicados en el crecimiento, como el SHOX (*short stature homeobox-containing gene*)⁴. Las mutaciones del gen SHOX han sido recientemente

incorporadas en las indicaciones de tratamiento con hormona de crecimiento (ver más adelante).

Esquema diagnóstico

En primer lugar, hay que cerciorarse de que el paciente tiene una talla por debajo de $-2,5$ DE para las curvas poblacionales, y que además presenta una velocidad de crecimiento patológica. El segundo paso es determinar la cronología del hipocrecimiento y los síntomas sospechosos de patología, mediante la historia clínica y un examen físico detallado. Es importante determinar la existencia de signos y síntomas específicos que orientan hacia una talla baja patológica, por ejemplo, una talla <-3 DE, o desproporcionadamente baja para la talla familiar, o la presencia de estigmas sugestivos de determinadas patologías (Tabla 1).

Los hipocrecimientos armónicos son los más frecuentes. Es fundamental descartar primero una enfermedad sistémica, principalmente la *intolerancia al gluten*. Por lo tanto, el cribado inicial debe incluir: hemograma, función hepática, renal, tiroidea, marcadores de celiaquía, inmu-

Tabla 1. Signos y síntomas sugestivos de talla baja patológica

- Talla < -3,0 DE
- Talla desproporcionadamente baja para la talla familiar
- Historia y/o examen físico sugestivos de enfermedad crónica
- Velocidad de crecimiento < p10 para la edad cronológica
- Proporciones corporales anómalas
- Rasgos dismórficos

noglobulinas, IGF-I; Rx mano entera y muñeca para determinación de edad ósea. Considerar un cariotipo en niñas que presenten una talla desproporcionadamente baja para la talla familiar; y ausencia de signos puberales.

Si las concentraciones de IGF-I son bajas, y la edad ósea está retrasada, con normalidad de las demás variables, y se comprueba durante un período de 6 meses que la velocidad de crecimiento es normal, lo más probable es que el paciente presente una *variante normal de talla baja*. En estos casos, sólo se requiere seguimiento auxológico. En cambio, si la velocidad de crecimiento es patológica, es aconsejable explorar la integridad del eje GH/IGF-I, mediante una prueba de estimulación de GH, en las que se utilizan sustancias estimulantes de la síntesis de GH a dosis farmacológicas. La determinación de GH basal no tiene valor, salvo en los casos excepcionales de deficiencia primaria severa de IGF-I o insensibilidad total a la GH. El diagnóstico de deficiencia de GH requiere una (o dos, según las comunidades) prueba de estimulación patológica, es decir, con una respuesta de GH < 7,4 ng/ml. Existe una gran variabilidad intra- e interindividual, y hasta un 36% de los individuos con talla normal pueden tener una respuesta baja a los tests de estimulación.

Si las concentraciones de IGF-I son bajas, y la respuesta de la GH a la estimulación es normal, pero el ritmo de crecimiento del paciente es insuficiente, caben varias posibilidades. En niños con talla < -3 DE, que presenten unas concentraciones basales de GH elevadas, y una respuesta exageradamente alta de GH al test de estimulación (>20 ng/ml), podemos sospechar la existencia de una deficiencia primaria severa de IGF-I. Esta situación es excepcional, siendo mucho más frecuente encontrar una respuesta "normal" de GH a los tests de estimulación

(>7,4 y <20 ng/ml). Muchos de estos pacientes se catalogan de *talla baja idiopática*, y para algunos autores, presentan además una *insensibilidad parcial a la GH*⁵. En estos casos, no existe un consenso acerca de la metodología a seguir para llegar al diagnóstico etiológico, pero puede ser útil la práctica de un *test de generación de IGF-I*, que consiste en administrar GH recombinante (rhGH) a dosis de 0,05 mg/kg/dosis durante 5 días y determinar si aumentan las concentraciones de IGF-I. La falta de incremento sería indicativa de *insensibilidad parcial o total a la GH*. En estos casos, verdaderamente excepcionales, estaría indicado un estudio genético, y se puede considerar tratamiento con IGF-I recombinante (rhIGF-I, mecasermin), aunque los resultados a largo plazo son inciertos⁶. El algoritmo diagnóstico se muestra en la Fig. 2.

El esquema diagnóstico propuesto es aplicable a la gran mayoría de pacientes con talla baja y velocidad de crecimiento patológica. Sin embargo, existen entidades específicas –susceptibles de tratamiento con rhGH–, en las que no es necesario realizar tests de estimulación. Entre ellas se encuentra el *síndrome de Turner*, en el que el cariotipo característico junto a los datos auxológicos, es suficiente para poder indicar tratamiento con rhGH. Otra entidad relativamente frecuente es la *talla baja en pacientes pequeños para la edad gestacional (PEG)* sin crecimiento recuperador postnatal.

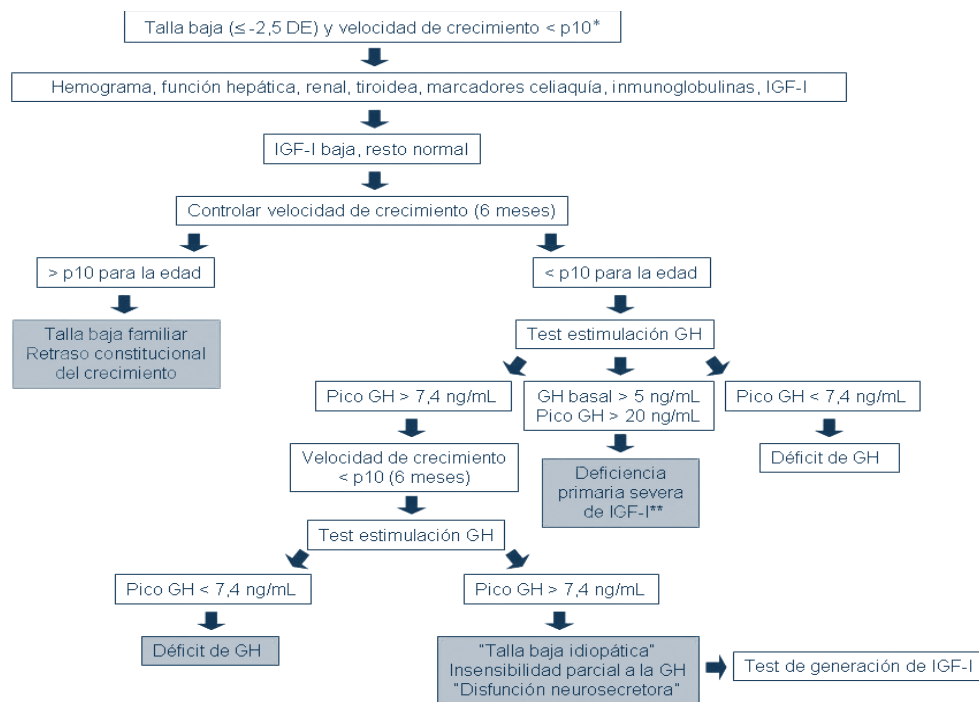
A continuación, se expone el caso clínico de un paciente con talla baja familiar detallando el esquema diagnóstico y terapéutico. Para algunos, la talla baja familiar se englobaría dentro del grupo de la talla baja idiopática, y en algunos países, como EEUU, esta entidad es indicación de tratamiento con GH. Sin embargo, esta terapéutica no mejora de manera significativa la talla final. Se resumen asimismo las indicaciones de tratamiento con rhGH y con rhIGF-I aprobadas en la actualidad, con especial énfasis en el tratamiento del paciente PEG, y se describen las características clínicas de las variantes "normales" de talla baja.

Caso clínico

Paciente de 7 años que consulta por presentar talla baja.

Antecedentes familiares: talla media parental: 165 cm. Pubertad normal en los padres. Gestación sin incidencias.

Figura 2. Algoritmo diagnóstico de la talla baja



*Excluir entidades específicas.

**Estudio genético aconsejado.

GH: hormona de crecimiento; IGF-I: insulin-like growth factor-I; IG: inmunoglobulinas.

Parto espontáneo a las 40 semanas; peso al nacer: 3,4 kg; longitud: 50 cm. Lactancia materna exclusiva hasta los 4 meses. Alimentación complementaria reglada, sin problemas. Disminución del percentil de longitud en los primeros 18 meses de vida hasta colocarse justo debajo del percentil 3. Crecimiento regular por debajo del percentil 3 desde los 2 años de edad; velocidad de crecimiento en percentil 50 para la edad. No presenta antecedentes patológicos de interés.

Examen físico: peso: 19,4 kg (-1,3 DE); talla: 110,1 cm (-2,5 DE)⁷. Proporciones corporales normales. Exploración por aparatos normal. Genitales prepuberales.

Exámenes complementarios y evolución: analítica basal: hemograma, glucosa, perfil lipídico, función hepática, renal y tiroidea normales. Marcadores de celiaquía negativos.

IGF-I: 124 ng/ml (normal, 90-224). IGFBP-3: 2,9 mg/dl (normal, 1,2-4,9). Edad ósea: 6,5 años⁸.

El seguimiento clínico a los 6 meses muestra una velocidad de crecimiento normal para la edad (5,8 cm/año). Inicia pubertad a los 12,0 años, realizando brote de crecimiento puberal a los 14 años, con peso: 38,9 kg (-1,5 DE); talla: 144,5 cm (-2,4 DE); desarrollo puberal (Tanner): G3P3A2, 15 ml bilateral. Edad ósea: 13,5 años. IGF-I: 389 ng/ml; testosterona: 404 ng/dL. Pronóstico de talla final: 166 cm (adecuada a talla diana).

Talla baja familiar y talla baja idiopática

La *talla baja familiar* es un motivo frecuente de consulta. Se clasifica como un hipocrecimiento armónico de carácter postnatal. Una buena anamnesis permite estable-

cer el diagnóstico en la mayoría de los casos. Es suficiente realizar el cálculo de la talla diana y comprobar que la talla del paciente se encuentra en el rango esperado –en general dentro de la normalidad–, y que la velocidad de crecimiento se mantiene a lo largo del seguimiento en límites estrictamente normales.

La somatometría al nacimiento es normal y en los dos primeros años presentan una desaceleración de su velocidad de crecimiento situándose en el percentil genético que les corresponde por la talla familiar. Posteriormente crecen a un ritmo normal. La pubertad y el estirón puberal ocurren a una edad normal, y la talla final es relativamente baja, pero en el rango esperable según la familia. La edad ósea se corresponde con la edad cronológica.

La *talla baja idiopática* es una entidad mal definida que incluye aquellos pacientes con una talla inferior a -2 DE en los que no se encuentra una etiología específica para la talla baja, después de descartar entidades conocidas. Para algunos autores, se puede asociar con talla baja familiar⁹.

No suelen existir antecedentes de hipocrecimiento prenatal (peso y longitud al nacer normales); la velocidad de crecimiento se encuentra por encima del percentil 10 para la edad; la edad ósea puede ser adecuada a la edad cronológica, o encontrarse ligeramente retrasada. El inicio puberal es variable, dependiendo de la maduración ósea, pero en general se inicia a una edad parecida a la media poblacional. La talla adulta suele ser igual o ligeramente inferior al percentil 3, por lo que puede encontrarse en el mismo rango o estar por debajo de la talla media parental.

La respuesta de la GH a los tests de estimulación está en el rango normal, pero en ocasiones las concentraciones de IGF-I son bajas, y aumentan después de administrar GH, al realizar un test de generación de IGF-I, lo que permitiría identificar aquellos pacientes que podrían ser candidatos a recibir rhGH. Es muy posible que en algunos de estos niños la secreción de GH sea insuficiente para garantizar un crecimiento “normal”. Estas consideraciones han llevado a la aceptación de la talla baja por crite-

rios auxológicos como indicación de tratamiento con rhGH en EE. UU.

Existen diversos estudios sobre los efectos de la rhGH en niños con talla baja idiopática, con resultados contradictorios. Algunos autores no encuentran mejoría de la talla tras la administración de rhGH^{10,11}, aunque la mayoría muestra un incremento de talla en los primeros años de tratamiento, que está en relación con la dosis administrada, y con las concentraciones previas de IGF-I y GH^{12,13}. Los estudios con resultados a talla final demuestran una ganancia variable y en general inferior al pronóstico de talla previo al tratamiento. En estos estudios, no se describen efectos secundarios como la epifisiolisis de la cabeza femoral, hipertensión endocraneal, o diabetes tipo 2; el número de casos con hiperlipemia, hipotiroidismo, ginecomastia, escoliosis, otitis media o coxalgia es similar en el grupo tratado con GH y en el grupo placebo¹⁴. Tampoco se ha constatado una mayor mortalidad en pacientes que han recibido tratamiento prolongado¹⁵. La heterogeneidad de los resultados del tratamiento es comprensible si se tiene en cuenta que en los últimos años se han identificado alteraciones genéticas del eje GH/IGFs en algunos pacientes¹⁶; estas alteraciones podrían resultar en una *insensibilidad parcial a la acción de la GH*. En estos casos, algunos autores aconsejan la utilización de rhIGF-I, e incluso combinar el tratamiento con rhGH y rhIGF-I; sin embargo, los resultados a largo plazo quedan por determinar¹⁷.

Por consiguiente, existen dudas razonables sobre la utilización sistemática de la rhGH (y/o de la rhIGF-I) en la talla baja idiopática: 1) los estudios incluyen pacientes muy heterogéneos; 2) las dosis utilizadas son diferentes; 3) en muchos estudios no existe un grupo control; 4) la conclusión de “efectos beneficiosos sobre la talla final” se obtiene comparando la talla adulta alcanzada con el pronóstico hecho antes de iniciar el tratamiento; 5) la talla alcanzada suele ser inferior a la esperada para la población y sexo; 6) la relación coste-beneficio es muy discutible¹⁸.

En conclusión, los potenciales beneficios derivados de un discreto incremento de la talla deben compararse con el riesgo de efectos adversos, el coste del tratamiento, y el disconfort determinado por las múltiples inyecciones.

Retraso constitucional de crecimiento y desarrollo

Constituye otro motivo frecuente de consulta, fundamentalmente en varones. Es un trastorno en el *tempo* de la maduración. Existe un elentecimiento en el ritmo de crecimiento y maduración con un retraso puberal y con el estirón puberal más tarde que la media poblacional. La edad ósea está retrasada respecto a la edad cronológica pero la talla final se sitúa en el rango de la talla genética, en ocasiones en el límite bajo, ya que el estirón puberal tardío puede ser de menor magnitud.

Es importante conocer los antecedentes familiares ya que uno o ambos progenitores describen una pubertad tardía. La deceleración del crecimiento es más evidente en los años prepuberales y puberales respecto a las curvas de normalidad, para más tarde alcanzar el percentil esperado. En un mismo individuo pueden ocurrir los dos trastornos: tener una talla genética baja y al mismo tiempo antecedentes familiares de retraso constitucional del crecimiento y desarrollo. Estos casos son difíciles y en ocasiones requieren estudios complementarios y valoración por el especialista. En casos de pubertad retrasada extrema, es necesario recurrir a tests de estimulación¹⁹.

Indicaciones aprobadas de tratamiento con rhGH y rhIGF-I

Las indicaciones de tratamiento con rhGH se han ampliado en los últimos años, debido en parte a la disponibilidad del producto, y en parte a la presión social y comercial para su utilización. Si bien existe consenso en cuanto a beneficio sobre talla final y ausencia de efectos secundarios significativos para determinadas entidades, en otras patologías menos definidas y sin déficit real de GH se necesitan estudios a largo plazo para poder determinar las posibles repercusiones²⁰. Entre estas entidades, se encontrarían la deficiencia del gen SHOX, el PEG sin recuperación postnatal, y el síndrome de Prader-Willi.

Actualmente, el PEG sin recuperación postnatal constituye una de las indicaciones más frecuentes de tratamiento con rhGH. El tratamiento parece tener efectos beneficiosos sobre la tensión arterial y el perfil lipídico. Sin

embargo, también se acompaña de un aumento de las concentraciones de glucosa e insulina, de una disminución de las cifras de adiponectina de alto peso molecular, que es una proteína producida por la grasa con efectos antidiabéticos, y de una reducción del tejido adiposo subcutáneo sin cambios en la grasa visceral²¹. Estos cambios endocrino-metabólicos podrían explicar que algunos pacientes presenten un moderado avance de la maduración ósea y de la pubertad, y una talla final inferior a la esperada. Esta secuencia puede precederse de una adrenarquia exagerada, con concentraciones elevadas del marcador del proceso, el sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) con o sin aparición de vello pubiano y axilar²². En niñas PEG con crecimiento recuperador que desarrollan pubarquia precoz seguida de pubertad adelantada, los sensibilizantes de la insulina modulan el *timing* puberal, normalizan la edad de la menarquia y determinan un incremento de la talla final; por este motivo se postula que el hiperinsulinismo puede tener un papel etiológico clave²³. Resultados preliminares indican que la utilización de metformina (vs placebo) en niños PEG prepuberales con recuperación de peso y talla postnatal y sobrepeso reduce la adiposidad visceral²⁴; queda por determinar si también determina cambios en el *timing* puberal.

El tratamiento con rhIGF-I está indicado en los casos con insensibilidad total a la GH (o deficiencia primaria severa de IGF-I), pero en situaciones de insensibilidad "parcial" su utilización es discutible, ya que los beneficios sobre la talla final y la posibilidad de afectación de parámetros endocrino-metabólicos no se conocen con certeza²⁵.

En la Tabla 2 se resumen las indicaciones aprobadas de tratamiento con rhGH y con rhIGF-I.

Consideraciones finales

- Las causas más frecuentes de talla baja son las variantes normales.
- Los pacientes con talla baja son susceptibles de estudio cuando ésta se encuentra por debajo de -2,5 DE para la edad y sexo, y se acompaña de una velocidad de crecimiento patológica.

Tabla 2a. Indicaciones pediátricas del tratamiento con hormona de crecimiento recombinante y dosis recomendadas

Indicación [§]	Aprobación	Dosis de rhGH
Déficit de hormona de crecimiento	1985	0,025-0,035 mg/kg/d
Síndrome de Turner	1992	0,045-0,067 mg/kg/d
Insuficiencia renal crónica	1993	0,045-0,050 mg/kg/d
Síndrome de Prader-Willi*	2000	0,030-0,035 mg/kg/d
Pequeño para la edad gestacional	2003	0,035-0,067 mg/kg/d
Mutaciones del gen SHOX**	2008	0,045-0,050 mg/kg/d

*Solo Genotonorm, Pfizer[®].

**Solo Humatrope, Lilly[®].

[§] Biosimilar [Omnitrope (Sandoz[®])]; todas las indicaciones.

Tabla 2b. Indicaciones pediátricas del tratamiento con IGF-I recombinante y dosis recomendadas

Indicación	Aprobación	Dosis de rhIGF-I (Mecasermin, Increlex [®])
Deficiencia primaria severa de IGF-I: <ul style="list-style-type: none"> Talla \leq-3 DE para edad/sexo IGF-I $<$p 2,5 para edad/sexo respuesta GH suficiente a los tests de estimulación Exclusión formas "secundarias" (malnutrición, hipotiroidismo, corticoterapia) 	2007	60-120 μ g/kg/d (cada 12 horas)
Estudio genético y test de generación IGF-I opcionales		

■ En las indicaciones de tratamiento con rhGH de reciente aceptación desconocemos las posibles repercusiones a largo plazo de esta terapéutica sobre el metabolismo hidrocarbonado y la talla final.

■ La asociación de rhGH con otras terapéuticas que modifiquen el *tempo* puberal o los potenciales efectos secundarios de la GH pueden constituir una alternativa válida en el futuro.

Bibliografía

- Rosenfeld RG, Hwa V. The growth hormone cascade and its role in mammalian growth. *Horm Res.* 2009;71 Suppl 2:S36-40.
- Weedon MN. Genome-wide association studies of human growth traits. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2013;71:29-38.
- Riedl S, Hughes I, Harris M, Leong GM, Beilby J, Sly P, et al. GH secretagogue receptor gene polymorphisms are associated with stature throughout childhood. *Eur J Endocrinol.* 2012;166:1079-85.
- Caliebe J, Broekman S, Boogaard M, Bosch CA, Ruivenkamp CA, Oostdijk W, et al. IGF1, IGF1R and SHOX mutation analysis in short children born small for gestational age and short children with normal birth size (idiopathic short stature). *Horm Res Paediatr.* 2012;77:250-60.
- Clayton P, Bonnemaire M, Dutailly P, Maisonobe P, Naudin L, Pham E, et al. Characterizing short stature by insulin-like growth factor axis status and genetic associations: results from the prospective, cross-sectional, epidemiogenetic EPIGROW study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:E1122-30.
- Savage MO. Phenotypes, investigation and treatment of primary IGF-I deficiency. *Endocr Dev.* 2013;24:138-49.
- Ferrández-Longás A, Mayayo E, Labarta JI, Bagué L, Puga B, Rueda C, et al. Estudio longitudinal de creci-

- miento y desarrollo. Centro Andrea Prader. Zaragoza 1980-2002. En: Patrones de crecimiento y desarrollo en España. Atlas de gráficas y tablas. Madrid: ERGON; 2004,p. 61-115.
8. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. Stanford: Stanford University Press; 1959.
 9. Wit JM, Clayton PE, Rogol AD, Savage MO, Saenger PH, Cohen P. Idiopathic short stature: definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Growth Horm IGF Res.* 2008;18:89-110.
 10. Deodati A, Peschiaroli E, Cianfarani S. Review of growth hormone randomized controlled trials in children with idiopathic short stature. *Horm Res Paediatr.* 2011;76 Suppl 3:S40-2.
 11. Deodati A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children with idiopathic-short stature: systematic review. *BMJ.* 2011;342:c7157.
 12. Wit JM, Rekers-Mombarg LTM, Cutler GB, Crowe B, Beck TJ, Roberts K, et al. Growth hormone (GH) treatment to final height in children with idiopathic short stature: evidence for a dose effect. *J Pediatr.* 2005; 146:45-53.
 13. Cohen P, Germak J, Rogol AD, Weng W, Kappelgaard AM, Rosenfeld RG; American Norditropin Study Group. Variable degree of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor (IGF) sensitivity in children with idiopathic short stature compared with GH-deficient patients: evidence from an IGF-based dosing study of short children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2089-98.
 14. Leschek EW, Rose SR, Yanovski JA, Troendle JF, Quigley CA, Chipman JJ, et al. National Institute of Child Health and Human Development-Eli Lilly and Company Growth Hormone Collaborative Group. Effect of growth hormone treatment on adult height in peripubertal children with idiopathic short stature: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3140-8.
 15. Säwendahl L, Maes M, Albertsson-Wikland K, Borgström B, Carel JC, Henrard S, et al. Long-term mortality and causes of death in isolated GHD, ISS, and SGA patients treated with recombinant growth hormone during childhood in Belgium, The Netherlands, and Sweden: preliminary report of 3 countries participating in the EU SAGHe study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:E213-7.
 16. Trovato L, Prodham F, Genoni G, De Rienzo F, Walker GE, Moia S, et al. Involvement of genes related to inflammation and cell cycle in idiopathic short stature. *Pituitary.* 2013;16:83-90.
 17. Bang P. Principles of growth hormone and insulin-like growth factor-I treatment in children with idiopathic short stature. *Horm Res Paediatr.* 2011;76 Suppl 3:S24-6.
 18. Soriano-Guillén L, Argente J. Idiopathic short stature and treatment with biosynthetic growth hormone: clinical and ethical reflections on an arbitrary diagnosis. *An Pediatr (Barc).* 2012;76:53-7.
 19. Harrington J, Palmert MR. Distinguishing constitutional delay of growth and puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism: critical appraisal of available diagnostic tests. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:3056-67.
 20. Collett-Solberg PF. Update in growth hormone therapy of children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96:573-9.
 21. Ibáñez L, López-Bermejo A, Díaz M, Jaramillo A, Marín S, de Zegher F. Growth hormone therapy in short children born small-for-gestational-age: effects on abdominal fat partitioning and on circulating follistatin and high-molecular-weight adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2234-9.
 22. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:804-10.

23. Ibáñez L, Lopez-Bermejo A, Díaz M, Marcos MV, de Zegher F. Pubertal metformin therapy to reduce total, visceral and hepatic adiposity. *J Pediatr*. 2010;156:98-102.e1.
24. Díaz M, Ibáñez L, López-Bermejo A, Sánchez-Infantes D, Bassols J, de Zegher F. Growth restraint before birth, weight catch-up in infancy, and central adiposity in childhood: a placebo-controlled pilot study of early metformin intervention. 9th Joint Meeting of Paediatric Endocrinology, ESPE-PES-APEG-APPES-ASPAAE-JSPE-SLEP. *Horm Res Paediatr*. 2013;80 Suppl 1:113.P1-d3-376.
25. Backeljauw P, Bang P, Clayton PE, Geffner M, Woods KA. Diagnosis and management of primary insulin-like growth factor-I deficiency: current perspectives and clinical update. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2010;7 Suppl 1:S154-71.

ABORDAJE DE LA PUBERTAD PRECOZ/ADELANTADA

Introducción

El *adelanto puberal* es un tema médico de interés por varios motivos:

1. Elevada frecuencia: es el segundo motivo de consulta en las unidades especializadas después de la talla baja.
2. Repercusiones sociales y educacionales. El hallazgo de un adelanto puberal marcado en países desarrollados ha causado alarma social por las imprevisibles consecuencias para toda la población. Adquirir fertilidad en edades no adecuadas complica la vida de las adolescentes y de sus familias. Abandonar precozmente los estudios ocasiona bajo nivel académico, precariedad laboral, bajos ingresos y limitación socio-cultural.
3. Repercusiones económico-sanitarias. La preocupación familiar determina un aumento de las consultas

médicas y la existencia de un tratamiento eficaz contribuye a incrementar dicha demanda.

4. Los cambios drásticos en el manejo del adelanto puberal en los últimos 40 años. Por ejemplo, en el tratado clásico de Wilkins del año 69 se registra una paciente de 8 años con discreto retraso mental y pubertad precoz, a la que se le practica una gonadectomía para controlar su enfermedad; en la actualidad nos planteamos si es necesario un tratamiento frenador en todas las niñas que presentan un adelanto puberal, que puede ser patológico o simplemente un comienzo puberal en los límites bajos de la normalidad.

La pubertad se inicia con la aparición de los caracteres sexuales secundarios como primeros signos clínicos de maduración de la gónada¹. En las Figs. 3 y 4 se exponen las secuencias de los cambios puberales en ambos sexos.

Los límites de edades en los cuales se considera normal el inicio puberal son conceptos estadísticos que varían en función de los últimos estudios epidemiológicos publicados. Tanner realizó un estudio longitudinal en 1969 que incluyó 192 niñas residentes en un orfanato. Anotó los cambios madurativos por inspección durante toda la infancia hasta alcanzar la talla definitiva. Literalmente escribe que "el 95% de las niñas comienzan la pubertad entre los 8,5 y los 13 años" por lo tanto existe al menos un 2,5% que deben empezar antes y siguen siendo normales^{2,3}.

Actualmente en España, utilizamos los datos obtenidos de la fusión de varios estudios realizados en diferentes autonomías y con diferente metodología. En el estudio longitudinal de la Fundación Andrea Prader, realizado en Aragón entre 1982 y 2002, la edad de inicio del desarrollo mamario es de $10,6 \pm 1,0$ años y la edad media de inicio del desarrollo testicular es de $12,3 \pm 1,1$ años; la menarquia se presenta a una edad media de $12,7 \pm 0,9$ años⁴.

En Cataluña, un estudio longitudinal observó que un 12% de las niñas valoradas, presentaba desarrollo mamario entre los 8 y 9 años⁵. La Dra. Marcia Herman-Guiddens en 1997 lideró un estudio multicéntrico donde exponen las edades de inicio de desarrollo mamario en un grupo

Figura 3. Estadios de Tanner del desarrollo mamario en niñas

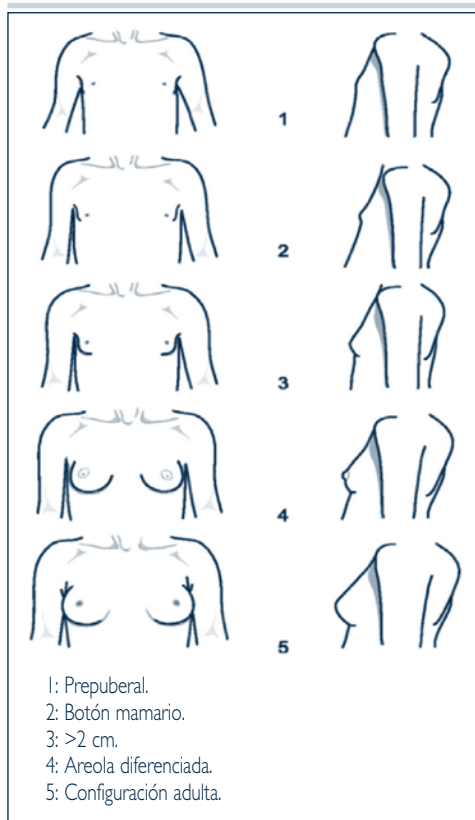
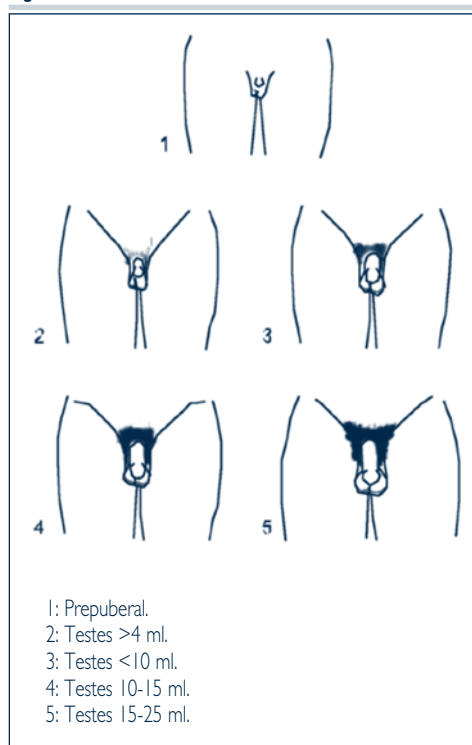


Figura 4. Estadios de Tanner en el niño



de 17 077 escolares con edades comprendidas entre 3-12 años (90,4% de raza negra y 9,6% raza blanca). Comprobó que la edad media de aparición de desarrollo mamario era de $8,8 \pm 1,9$ años para las niñas de raza negra y de $9,9 \pm 1,8$ para las niñas de raza blanca, lo cual supone un avance de año y medio, en comparación con los límites usados hasta entonces. Aunque el estudio tiene limitaciones metodológicas importantes, los datos aportados han ocasionado la modificación de la edad límite de inicio puberal normal en EE. UU. Posteriormente también se publicaron datos en varones, sin detectarse un avance en la edad de inicio^{6,7}.

En Europa, se ha realizado un estudio comparativo entre poblaciones similares de Dinamarca (Estudio Copenhagen), hallándose un adelanto significativo entre la cohorte del 96 y la del 2006. La edad de inicio puberal en niñas

en 1999 era de 10,88 años y en el estudio publicado en 2008 la pubertad se iniciaba a los 9,86 años. Parece ser que la edad de inicio avanza a los 9 años en un intervalo de 15 años y la edad de la menarquía sólo se adelanta unos dos meses^{8,9}.

Los cambios puberales son secundarios a la activación de mecanismos neuro-endocrinos muy complejos, liderados por el sistema nervioso central en una cascada de señales, en la cual participan una serie de genes y factores de transcripción perfectamente jerarquizados, células gliales, neurotransmisores, sensores periféricos de reserva energética, condicionantes atmosféricos, contaminantes ambientales, etc. Finalmente la hormona liberadora de las gonadotropinas (GnRH) que se produce en las neuronas próximas al núcleo arcuato del hipotálamo, actuando sobre la parte anterior de la hipófisis, produce la liberación primero de LH nocturna y después de FSH, posteriormente estos picos aparecen también durante el día. La gónada responde produciendo los esteroides

sexuales que son los responsables de todos los cambios físicos, incluyendo la maduración de las epifisis y la finalización del crecimiento longitudinal¹⁰.

Pubertad precoz central (PPC)

Es la aparición de caracteres sexuales secundarios 2 DE antes de las edades de referencia para una población determinada. Concretamente antes de los 8 años en la niña y antes de los 9 años en el niño. Entre pubertad normal y pubertad precoz, se encuentra una población con riesgo intermedio que correspondería al concepto de pubertad adelantada.

La pubertad precoz (PP) es 10 veces más frecuente en niñas que en niños. Se debe considerar que es completa o central (PPC) cuando ocurre por activación del eje fisiológico descrito; se considera que la PP es periférica cuando los caracteres sexuales aparecen por aumento de la actividad de los esteroides sexuales sin intervención del eje aludido. Algunos autores hablan de PP incompleta para referirse a la aparición aislada de vello pubiano o de mamas sin otros signos de pubertad. En la Fig. 5 se recoge un esquema diagnóstico.

La PP se puede manifestar a cualquier edad, el 60% de las niñas entre los 6 y los 8 años, lo cual nos indica que estamos ante dos grupos patológicos muy diferenciados, antes y después de los 6 años. En un estudio belga sobre 145 pacientes con PPC, el 7% eran varones y el resto niñas. En niñas, entre un 70% y un 33%, no se puede encontrar la causa responsable y hablamos de PPC idi-

Figura 5. Diagnóstico diferencial de los diferentes tipos de pubertad precoz

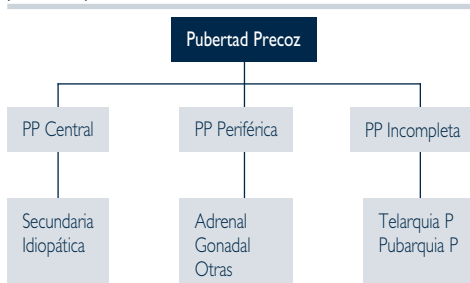


Tabla 3. Etiología. pubertad precoz central

Idiopática (familiar, étnica)

Secundaria

- Tumores
 - Hamartomas
 - Astrocitomas
 - Gliomas
 - Germinomas
 - Craneofaringioma
- Malformaciones
 - Quistes aracnoideos
 - Hidrocefalia
 - Displasia septo-óptica
 - Silla turca vacía
- Otras patologías
 - Secuelas de Infecciones
 - Radiación
 - Traumatismos
 - Neurofibromatosis

opática. En niños la situación es opuesta ya que, la gran mayoría, es secundaria a procesos orgánicos¹¹.

Las múltiples etiologías y su diferente gravedad se recogen en las Tablas 3 y 4.

Recientemente se ha publicado en España un estudio multicéntrico en el que se expone que la incidencia de PPC en la niña es de 1/5000 a 1/10 000 y en el niño de 1/20 000. Las niñas adoptadas de países en vías de desarrollo tienen un riesgo 20 veces más alto que las niñas que emigran con toda su familia¹². Otros factores de riesgo para desarrollar una PPC serían la existencia de

Tabla 4. Etiología. Pubertad precoz periférica

- **Gonadal:**
 - Testicular: tumor de células de Leydig
 - Ovárica: tumores de la teca, de la granulosa, quistes autónomos, gonadoblastomas
- **Suprarrenal:** adenoma, carcinoma, hiperplasia suprarrenal congénita
- **Exceso de gonadotropinas de origen ectópico:** hepatoblastoma, teratomas, gonadoblastomas, coriocarcinomas
- **Alteraciones genéticas del receptor:** testotoxicosis, Sd. McCune Albright.
- **Exógena:** iatrogénica, disruptores endocrinos.

sobrepeso/obesidad, y la existencia de enfermedades previas que se acompañan de avance de la pubertad.

En la última década se ha prestado mayor atención a los *disruptores endocrinos ambientales*. Son sustancias químicas, tanto naturales como sintéticas, capaces de alterar la homeostasis hormonal por múltiples mecanismos; por ejemplo, aumentando la actividad del receptor de los estrógenos, bloqueando dicha actividad, actuando directamente sobre sistemas neuroendocrinos cerebrales, modificaciones epigenéticas, etc. Su importancia radica en que son capaces de alterar la función reproductora y trascender a la siguiente generación.

Se conocen casi 800 productos químicos capaces de comportarse como ciertas hormonas y activar o bloquear diferentes funciones. La dificultad para valorar el efecto nocivo de estas sustancias es que son activas ya en periodo fetal y tienen un largo tiempo de latencia. Además, presentan sinergias con otros contaminantes y su actividad puede ser potenciada por la acción de ciertos componentes de la flora intestinal¹³.

Pubertad adelantada en niñas

Es la aparición de signos de pubertad entre los 8 y los 9 años en la niña. La presentan un 10-12% de las niñas. En un estudio longitudinal realizado en el hospital de Terrassa, en niñas con pubertad adelantada no tratadas, la edad de la menarquia se sitúa como promedio en 11,3 años y el tiempo invertido entre el inicio de la mama y la menarquia fue de 2,9 años, datos en concordancia con los de otros autores⁵. Aunque la mayoría de las niñas tuvieron una talla final superior a la talla media parental, un porcentaje de estas pacientes no llegaron a la talla diana⁵.

Posteriormente, se ha demostrado que el bajo peso al nacer seguido de recuperación postnatal rápida y marcada en niñas es un factor de riesgo para desarrollar una pubertad adelantada rápidamente progresiva con menoscabo de la talla final¹⁴. Algunas de estas pacientes desarrollan pubarquia precoz en una fase previa, siguiendo después con este patrón de pubertad rápida (ver

detalles sobre la entidad en la siguiente sección), con menarquia un año antes que en la población de referencia y pérdida de 4 a 5 cm en la talla final¹⁵. Actualmente están en marcha diferentes estudios que exploran los beneficios del tratamiento preventivo con metformina sobre el avance puberal, la composición corporal, y el patrón endocrino-metabólico en niñas de riesgo. Los resultados preliminares permiten afirmar que la metformina normaliza la edad de la menarquia y que además previene el desarrollo de hiperandrogenismo ovárico en la adolescencia^{16,17}. Un estudio piloto demuestra que la metformina (*versus* placebo) es capaz de reducir el incremento de grasa visceral en pacientes prepuberales de ambos sexos con antecedente de bajo peso al nacer seguido de sobrepeso¹⁸.

Pubarquia prematura

Clásicamente valorada como una forma incompleta de la pubertad normal, en la actualidad debe ser considerada una entidad clínica diferente e incluida en el capítulo de hiperandrogenismo prepuberal. Se define como la aparición de vello pubiano antes de los 8 años en la niña y antes de los 9 años en el niño; en algunas ocasiones se puede acompañar de axilarquia, acné, seborrea facial y de cuero cabelludo y aumento del olor corporal. El vello pubiano se limita a la parte interna de los labios en la niña y al escroto en los niños, raramente invade el pubis. No se acompaña de hipertrofia de clítoris, ni de otros signos de virilización.

La pubarquia prematura se acompaña en general de aceleración de la maduración ósea en grado variable y de un aumento de la velocidad de crecimiento en relación con la edad cronológica; la evolución puberal y talla final dependen en gran parte del peso al nacimiento, como se ha comentado anteriormente. En niñas con antecedentes de bajo peso al nacimiento y recuperación posterior exagerada de talla y, sobre todo, de peso se considera precursor del síndrome metabólico en la vida adulta. El seguimiento postpuberal de estas niñas ha demostrado una incidencia elevada de hiperandrogenismo ovárico funcional tras un intervalo libre de dos a tres años post-menarquia¹⁹.

Telarquia prematura

Se define como la aparición de desarrollo mamario sin otros signos de pubertad antes de los 8 años en la niña. La mayoría de ellas se presentan entre los 6 y los 24 meses de vida. El tejido mamario desaparece entre el segundo y el tercer año de vida en un 95% de los casos y solo en el resto permanece. Esta es la forma clásica pero se han descrito otras variantes en la cuales puede haber aceleración del crecimiento y avance en la maduración ósea. En pocas ocasiones es complicado diferenciar una telarquia aislada de una PPC y es preciso realizar un test de estimulación con GnRH, el cual muestra una respuesta preferente de FSH²⁰.

Caso clínico

Niña de 7 años y 2 meses que inicia desarrollo mamario a los 6,5 años.

Antecedentes familiares: primera hija de una pareja sana, de origen caucásico. Talla del padre: 171 cm (-1,1 DE); talla de la madre 158,0 cm (-1,2 DE); talla media parental (TMP): 158,0 cm. Menarquia materna: 11 años.

Antecedentes personales: gestación sin complicaciones; parto a las 40 semanas, PN: 2,5 kg; longitud: 47 cm. Apgar 9-10. A los 6 años inicia vello pubiano.

Exploración: Talla: 124 cm (P50); peso: 32 kg (P90 = +2 DE), índice de masa corporal (IMC): 19,7 kg/m² (+1,8 DE). Estadio puberal: S1 (+ adipomastia) P2A1. La gráfica de crecimiento muestra una velocidad de crecimiento acelerada, que ha pasado del percentil 50 al 90 con incremento ponderal excesivo desde los 5 años. Edad estatural (EE): 7,6 años. Este valor se obtiene llevando la talla de la paciente al P50 y viendo a que edad corresponde; lo habitual es que sea superior a la edad cronológica y similar a la edad ósea.

Exámenes complementarios: Edad ósea (EO): 8 años y 6 meses. Relación EO/EE >1. El pronóstico de talla final (método de Bayley-Pinneau) es de 152 cm, 6 cm inferior a su zona diana.

Ecografía pélvica: longitud uterina: 40 mm, endometrio no visible. Volumen ovárico: OD de 2,7 ml; OI de 2,8 ml.

Resonancia magnética (RM) del área hipofisaria: normal.

La sospecha diagnóstica es de PPC idiopática rápidamente progresiva, con un pronóstico de talla final inferior a la zona diana y con factores de riesgo de causa prenatal, ya que la paciente ha tenido un bajo peso al nacer y ha realizado un "catch-up" excesivo y duradero en su primera infancia. Otro factor de riesgo es el desarrollo previo de pubarquia prematura.

A nivel práctico interesa establecer la relación EO/EE, cuando es superior a uno indica aceleración preocupante de la progresión. Posteriormente se debe calcular un pronóstico de talla final mediante el método de Bayley-Pinneau para maduradoras avanzadas y comparar este dato con la talla media de la población de referencia y con la zona diana familiar^{20,21}.

Las determinaciones hormonales van encaminadas a demostrar la activación del eje hipotálamo-hipofisis. Existen dos formas de hacerlo: mediante el test de Lufofan (utilizando GnRH nativa) o mediante el test de Leuprolide (utilizando un agonista de GnRH, con una potencia muy superior). El único criterio mayor es confirmar la activación del eje H-H, para lo cual deben responder las gonadotrofinas hasta un valor adecuado al método y a la técnica de determinación²⁰. El test de Leuprolide ofrece la ventaja de poder determinar también las concentraciones de estradiol/testosterona post-estímulo. En general, se considera activado el eje mencionado cuando la LH responde hasta un valor de 5 mU/ml en el niño y de 5-7 mU/ml en la niña. Las determinaciones basales de estradiol y de testosterona no tienen ninguna utilidad en el diagnóstico de la PPC.

Clásicamente, se aconseja realizar una RM hipofisaria en todos los varones con PPC, y en niñas menores de 6 años. Sin embargo, datos recientes aconsejan –siempre que sea posible– extender la realización de la RM hasta los 8 años, dado que estudios recientes reportan hallazgos patológicos en casi el 7% de estas pacientes²².

Con los datos clínicos, madurativos y hormonales se establece el grado de progresión y la aproximación diagnóstica. Cuando los datos no son concluyentes se debe establecer un periodo de observación clínica de 3-6 meses. No debemos olvidar que en los niños es muy probable que la PP sea secundaria a una patología importante y aún en niñas de 7 a 8 años se ha encontrado patología seria en el 11% de ellas, por lo cual no se debe generalizar sobre los estudios adecuados para cada edad y debemos individualizar las investigaciones²³.

Otros exámenes complementarios están supeditados a demostrar etiologías menos frecuentes como son: fuentes ectópicas de GnRH, hiperplasia suprarrenal congénita, hipotiroidismo, Sd. Mac-Cune Albright, etc.

En esta paciente, estaría indicada la frenación de la pubertad con agonistas de GnRH.

Las diferentes formas de progresión puberal se esquematizan en la Fig. 6.

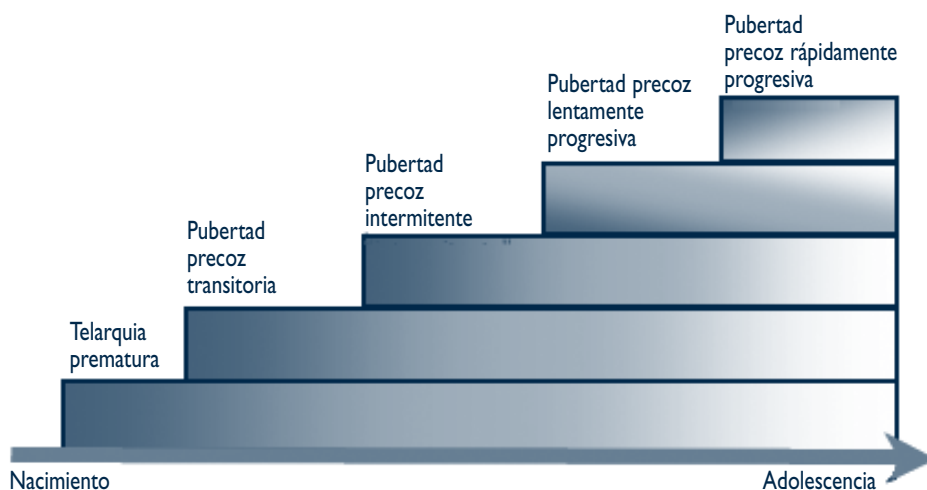
Tratamiento

Un adelanto puberal debe ser valorado y clasificado siguiendo el algoritmo de la Fig. 5.

Con los datos clínicos debemos considerar si se trata de una pubertad adelantada como variante normal de la maduración puberal y en estas situaciones basta una explicación correcta de la secuencia esperada y tranquilizar a la familia. En segundo lugar, debemos establecer si es una PPC central o periférica, para lo cual es preciso demostrar la existencia de una activación del eje hipotálamo-hipófisis-gónada. En tercer lugar, es preciso establecer la etiología y, si existe una causa, realizar tratamiento etiológico. Cuando no es posible encontrar la causa, estamos ante una forma idiopática y disponemos de un tratamiento selectivo y específico que son los agonistas de GnRH.

Estos fármacos se obtienen modificando la estructura de la hormona nativa, cambiando ciertos aminoácidos de su molécula. Su actividad farmacológica es la supresión de la secreción episódica de gonadotropinas mediante la saturación y el bloqueo de los receptores hipofisarios de GnRH. Los agonistas producen la ocupación continua de los receptores por sus niveles más altos y mantenidos, su mayor afinidad por el receptor y su mayor resistencia a la degradación. Fueron utilizados por primera vez en 1986 por Crowley²⁴. Disponemos de ocho tipos diferentes de agonistas, pero los más utilizados son el leuprolide en EE. UU. y la triptorelina en Europa. Inicialmente se

Figura 6. Grados de progresión de la pubertad



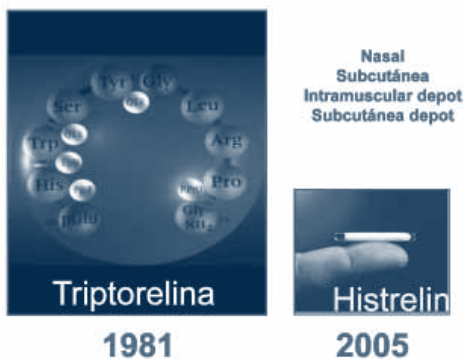
administraban por vía subcutánea, posteriormente por vía intranasal y ahora son intramusculares. Utilizamos las fórmulas de liberación prolongada con duración de uno a doce meses. Los agonistas de duración anual son de implantación subcutánea (Fig. 7).

Los efectos secundarios son escasos: reacciones locales, aumento de la grasa corporal si previamente ya existía sobrepeso, disminución transitoria de la densidad mineral ósea y ocasionalmente, cefaleas^{25,26}. Al comprobar que durante el tratamiento se producía una reducción de la velocidad de crecimiento, se han realizado ensayos clínicos asociando hormona de crecimiento con resultados variables dependiendo del tipo de PPC, de la edad de inicio y de la talla diana²⁷. Actualmente la asociación de hormona de crecimiento al tratamiento con agonistas sólo se mantiene en ensayos clínicos.

En resumen, el *tratamiento con agonistas de GnRH* estaría indicado en:

- PPC idiopática rápidamente progresiva, especialmente con edades inferiores a 6 años.
- PPC secundarias.
- PPC idiopática con grave discrepancia entre la edad mental y la edad puberal, o en pacientes con importante repercusión psicológica.

Figura 7. Tipos de agonistas de GnRH



Las edades límite para retirarlo son controvertidas y variables en función de la etiología y del grado de maduración alcanzada al diagnóstico. En general, se debe suspender el tratamiento a una edad adecuada para que la pubertad progrese, teniendo en cuenta la secuencia puberal de la población de referencia. El tratamiento con agonistas se puede retirar a una edad ósea de 12 años en la niña y de 13 años en el niño.

El tratamiento frenador es eficaz en mantener el potencial genético de crecimiento situando la talla final próxima a la TMP y, comparando la talla final con las tallas finales de grupos de chicas no tratadas, la preservación de estatura oscila entre 8 y 12 cm. El eje se recupera de forma rápida y la menarquia se produce entre 9 y 24 meses después de suspender el tratamiento. Las nuevas presentaciones de agonistas de implantación subcutánea han contribuido a reducir las molestias del tratamiento intramuscular²⁸.

Una consecuencia importante de la PPC es una talla final baja, pero este temor ha sido sobrevalorado en el pasado y ha desencadenado tratamientos innecesarios²⁹. Por lo cual, ante un adelanto puberal hay que plantearse las siguientes preguntas: 1) Si estamos ante una paciente que inicia su pubertad en los límites bajos de la normalidad; 2) Si el adelanto puberal es progresivo; 3) Si esta progresión es rápida o lenta. En la Tabla 5 se recogen los datos comparativos de ambas formas de progresión.

Se deben considerar como casos especiales: las niñas adoptadas que proceden de países en vías de desarrollo, la pubertad adelantada en niñas con talla baja y antecedentes de bajo peso al nacer; y por último pubertad adelantada en niñas con sobrepeso/obesidad.

Prevención

La prevención del adelanto puberal se debe incluir en la actividad clínica diaria mediante la recomendación de una alimentación saludable en todas las edades, lactancia materna en niños con bajo peso al nacimiento, evitar lactancia artificial con derivados de la soja en estos niños, consejos para evitar exposición a sustancias químicas de

Tabla 5. Diagnóstico diferencial de la pubertad precoz central progresiva y no progresiva en niñas

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

Fuente: Jean-Claude Carel, Juliane Léger: Precocious Puberty. N Engl J Med 2008; 358:2366-7.

uso doméstico, advertir a las familias de los riesgos de una recuperación excesiva de peso y talla en todos los niños y especialmente en niñas adoptadas que provienen de países asiáticos. Finalmente, mejorar las condiciones de salud de las gestantes a nivel mundial sería una de las mejores medidas de prevención primaria del adelanto de la pubertad.

Consideraciones finales

- El adelanto puberal es un motivo de consulta frecuente.
- Los límites de edades en las cuales se considera normal iniciar la pubertad se basan en conceptos estadísticos.
- El adelanto puberal engloba diferentes patologías de gravedad variable.
- Es necesario establecer el grado de pubertad y el ritmo de progresión.
- El adelanto puberal puede tener repercusiones físicas y psicosociales.
- El tratamiento de la PPC idiopática con agonistas de GnRH es eficaz, selectivo y reversible.
- La pubertad adelantada de evolución lenta en niñas sin factores de riesgo no es subsidiaria de tratamiento.

Bibliografía

1. Marcos MV, Ferrer A, Ibáñez L. Pubertad normal. En: Cruz M (ed.). Tratado de Pediatría. 10ª ed. Madrid: Ergon; 2010. p.1079-86.
2. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. Arch Dis Child. 1969;44:291-303.
3. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in boys. Arch Dis Child. 1970;45:13-23.
4. Ferrández Longás A. Estudio longitudinal de niños españoles normales desde el nacimiento hasta la edad adulta: datos antropométricos, puberales, radiológicos e intelectuales. Zaragoza: Fundación Andrea Prader; 2005.

5. Martí-Henneberg C, Vizmanos B. The duration of puberty in girls is related to the timing of its onset. *J Pediatr*. 1997;131:618-21.
6. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics*. 1997;99:505-12.
7. Koplowitz PB, Oberfield SE. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: implications for evaluation and treatment. *Pediatrics*. 1999;194:936-41.
8. Aksglaede L, Sorensen K, Petersen J H, Skakkebaek NE, Juul A. Recent decline in age at breast development: The Copenhagen Puberty Study. *Pediatrics*. 2009;123:e932-9.
9. Teilmann G, Carsten BP, Jensen TK, Skakkebaek NE, Juul A. Prevalence and incidence of precocious pubertal development in Denmark: an epidemiological study based on national registries. *Pediatrics*. 2005;116:1323-8.
10. Ojeda SR, Dubay C, Lomiczi A, Kaidar G, Matagne V, Sandau US, et al. Gene networks and the neuroendocrine regulation of puberty. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;324:3-11.
11. 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 after migration. *Endocr Rev*. 2003;24:668-93.
12. Soriano-Guillén L, Corripio R, Labarta JI, Cañete R, Castro-Feijóo L, Espino R, et al. Central precocious puberty in children living in Spain: incidence, prevalence, and influence of adoption and immigration. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:4305-13.
13. Diamanti-Kandaraki E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev*. 2009;30:293-342.
14. Ibáñez L, Ferrer A, Marcos MV, Rodríguez Hierro F, de Zegher F. Early puberty: rapid progression and reduced final height in girls with low birth weight. *Pediatrics*. 2000;106:e72.
15. Ibáñez L, Jiménez R, de Zegher F. Early puberty-menarche after precocious pubarche: relation to prenatal growth. *Pediatrics*. 2006;117:117-21.
16. Ibáñez L, Lopez-Bermejo A, Díaz M, Marcos MV, de Zegher F. Early metformin therapy to delay menarche and augment height in girls with precocious pubarche. *Fertil Steril*. 2011;95:727-30.
17. Ibáñez L, López-Bermejo A, Díaz M, Marcos MV, de Zegher F. Early metformin therapy (age 8-12 yr) in girls with precocious pubarche to reduce hirsutism, androgen excess and oligomenorrhea in adolescence. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:E1262-7.
18. Díaz M, Ibáñez L, López-Bermejo A, Sánchez-Infantes D, Bassols J, de Zegher F. Growth restraint before birth, weight catch-up in infancy, and central adiposity in childhood: a placebo-controlled pilot study of early metformin intervention. *Horm Res Paediatr*. 2013; 80 Suppl 1:S113. P1-d3-376.
19. Ibáñez L, DiMartino-Nardi J, Potau N, Saenger P. Premature adrenarche—normal variant or forerunner of adult disease? *Endocr Rev*. 2000;21:671-96.
20. Carel JC, Léger J. Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med*. 2008;358:2366-77.
21. Palmert MR, Malin HV, Boepple PA. Unsustained or slowly progressive puberty in young girls: initial presentation and long-term follow-up of 20 untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84:415-23.

22. Mogensen SS, Aksglaede L, Mouritsen A, Sørensen K, Main KM, Gideon P, 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.
23. Midyett LK, Moore WV, Jacobson JD. Are pubertal changes in girls before age 8 benign? *Pediatrics*. 2003;111;47-51.
24. Boepple PA, Mansfield MJ, Wierman ME, Rudlin CR, Bode HH, Crigler JF Jr, et al. Use of a potent, long-acting agonist of gonadotropin-releasing hormone in the treatment of precocious puberty. *Endocr Rev*. 1986;7:24-33.
25. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics*. 2009 ;123:e752-62.
26. Heger S, Sippell WG, Partsch CJ. Gonadotropin-releasing hormone analogue treatment for precocious puberty. Twenty years of experience. *Endocr Dev*. 2005;8:94-125.
27. van Gool SA, Kamp GA, Visser-van Balen H, Mul D, Waelkens JJ, Jansen M, et al. Final height outcome after three years of growth hormone and gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in short adolescents with relatively early puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:1402-8.
28. Fuqua JS. Treatment and outcomes of precocious puberty: an update. *J Clin Endocrin Metab*. 2013; 98:2198-207.
29. Sørensen K, Mouritsen A, Aksglaede L, Hagen KL, Mogensen SS, Juul A. Recent secular trends in pubertal timing: implications for evaluation and diagnosis of precocious puberty. *Horm Res Paediatr*. 2012;77:137-45.