



Endocrinología

PUBERTAD PRECOZ pág. 79

Puntos clave

El retraso constitucional de crecimiento y desarrollo (RCCD) es una variante extrema normal del crecimiento y maduración de los niños y, por tanto, se da en niños sanos, sin patología subyacente.

El déficit de crecimiento se corrige si la talla se valora para su edad ósea pues se encuentra siempre retrasada.

Tanto los signos de pubertad y adrenarquia aparecen espontáneamente, con la edad ósea normal para estos fenómenos.

A pesar de ser la causa más frecuente de retraso puberal, se deberá plantear otro diagnóstico en el caso de que el retraso sea intenso, es decir, sin signos de pubertad a los 13-14 años en la mujer y 14-15 en el varón.

Un porcentaje significativo de los pacientes con RCCD puede no alcanzar su talla diana.

La indicación de tratamiento se debe individualizar reservándolo para casos de intensa afectación psicológica o pronóstico de crecimiento inferior a la talla genética.

Retraso puberal

SARA DE MURCIA-LEMAUVIEL, JOSÉ I. LABARTA-AIZPÚN
Y ÁNGEL FERRÁNDEZ-LONGÁS

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza. España.
saralemauviel@yahoo.es; jilabarta@salud.aragon.es; aferrandezl@salud.aragon.es

Se define como la ausencia de signos puberales (telarquia en la mujer y volumen testicular de 4 cc en el varón) a una edad superior a 2 desviaciones estándar (DE) sobre la edad media de inicio de la pubertad de la población de la misma área geográfica. En Aragón, la media es $10,7 \pm 1,03$ años en la mujer y $12,3 \pm 1,09$ años en el varón. En la práctica clínica, se consideran los 13 años en la mujer y 14 en el varón. Otras formas de manifestación son pubertad no progresiva (estadio intermedio durante 2 años), desarrollo incompleto (ausencia de desarrollo sexual completo en el varón y de menarquia en la mujer tras 5 años) y pubertad regresiva.

lo largo de un período de 5 años, el 59,7% de los pacientes nos fueron remitidos por talla baja, de los cuales el 31% fue finalmente diagnosticado de RCCD². Dada su importancia, este artículo estará dedicado principalmente a esta etiología considerando sólo brevemente las otras raras causas de retraso puberal.

Concepto

Se define por un retraso del crecimiento lineal, de la edad ósea y de la pubertad resultado de una maduración biológica lenta como expresión de una variante normal del patrón de crecimiento y desarrollo del niño. Por este motivo, se da en niños sanos, sin patología subyacente.

Etiología

La etiología es probablemente genética ante la alta frecuencia de antecedentes familiares (el 60-90% de los casos, en el 77,4% en nuestra experiencia²). En este sentido, se ha propuesto una herencia autosómica dominante con posibilidad de una herencia multifactorial³.

Epidemiología

Aunque se puede presentar tanto en niños como en niñas, en la práctica médica se observa con mucha más frecuencia en los varones. Este mayor número de consulta entre los chicos podría deberse en parte a que suelen padecer una mayor repercusión psicológica por el déficit de talla y ausencia de pubertad. Así, no es raro encontrar en la familia antecedentes femeninos de RCCD.

Características clínicas

Retraso del crecimiento con un patrón característico:

- Peso y talla normales al nacimiento.
- Velocidad de crecimiento normal durante

Clasificación

Existen tres grandes grupos de causas de retraso puberal (tablas 1 y 2)¹:

1. Retraso constitucional del crecimiento y del desarrollo (RCCD): es la causa más frecuente.
2. Hipogonadismo hipogonadotropo por insuficiencia hipotálamo-hipofisaria: las enfermedades crónicas se pueden presentar como un hipogonadismo hipogonadotropo adquirido, funcional y potencialmente transitorio, aunque en casos excepcionales producen hipogonadismos hipergonadotropos.
3. Hipogonadismo hipergonadotropo por insuficiencia gonadal primaria.

Retraso constitucional del crecimiento y del desarrollo

Se trata de la causa más frecuente de pubertad retrasada y una de las más frecuentes de talla baja. Tras el análisis de nuestra experiencia a

Tabla 1. Etiología del hipogonadismo hipogonadotrópico¹

Congénito
Deficiencia aislada de gonadotropinas
Déficit aislado de GnRH
Con anosmia: síndrome de Kallmann (también conocido como síndrome de Maestre de San Juan)
Sin anosmia: idiopático. Mutaciones que inactivan el gen del receptor de GnRH
Hipoplasia suprarrenal ligada al cromosoma X
Déficit aislado de LH
Déficit aislado de FSH
Panhipopituitarismo
Defectos del desarrollo del SNC
Displasia septoóptica
Defectos de la línea media
Asociado a obesidad por mutaciones del gen de la leptina o de su receptor
Asociados a síndromes polimalformativos
Síndrome de Prader-Willi-Labhart
Síndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl
Otros síndromes
Adquirido
Orgánico: lesiones hipotálamo-hipofisarias
Tumores: craneofaringiomas, disgerminomas, astrocitomas, gliomas
Procesos infiltrantes: histiocitosis de células de Langerhans, sarcoidosis, hemocromatosis
Lesiones inflamatorias
Iatrogenia y traumatismo: cirugía de la región hipotálamo-hipofisaria
Radioterapia craneal
Traumatismo craneal
Funcional
Desnutrición
Enfermedad crónica: gastrointestinal, insuficiencia renal crónica, enfermedad hematológica, etc.
Trastornos hormonales: déficit de GH, hipotiroidismo, diabetes mellitus, hiperfuncionamiento, hiperprolactinemia
Ejercicio físico excesivo
Estrés
Trastornos del comportamiento alimentario: anorexia nerviosa, bulimia

Tabla 2. Etiología del hipogonadismo hipergonadotrópico¹

Congénito
Sexo masculino
Anomalías de los cromosomas sexuales
Síndrome de Klinefelter y sus variantes
Varones con cariotipo 47,XXX
Alteraciones del cromosoma Y
Síndrome de regresión testicular
Anorquía congénita
Déficit de 5-α-reductasa
Síndrome de testículos rudimentarios
Defectos enzimáticos de la biosíntesis de testosterona
Síndrome de insensibilidad a los andrógenos
Mutaciones que inactivan los genes de los receptores de las gonadotropinas (LH y FSH)
Sexo femenino
Anomalías de los cromosomas sexuales
Síndrome de Turner y sus variantes
Disgenesia gonadal pura
Cariotipo 46,XX
Cariotipo 46,XY (síndrome de Swyer)
Mutaciones que inactivan los genes de los receptores de gonadotropinas
Gen del receptor de LH
Gen del receptor de FSH: síndrome de resistencia ovárica
Ambos sexos
Síndromes polimalformativos
Síndrome de Noonan
Otros síndromes
Adquirido
Sexo masculino
Castración quirúrgica o traumática
Orquitis bilateral
Inmunosupresores, quimioterapia, radioterapia
Oligospermia o azoospermia idiopática
Sexo femenino
Castración quirúrgica o traumática
Ooforitis autoinmunitaria o infecciosa
Quimioterapia, radioterapia
Insuficiencia ovárica prematura idiopática
Síndrome de resistencia ovárica
Galactosemia

Lectura rápida



Retraso constitucional de crecimiento y desarrollo

El retraso constitucional de crecimiento y desarrollo supone la causa más frecuente de talla baja y pubertad retrasada.

Se trata de un patrón de maduración biológica lenta que se expresa en un ritmo de crecimiento y maduración ósea y puberal retardadas de manera armónica.



LH: hormona luteinizante; FSH: hormona foliculostimulante.

Lectura rápida



Características clínicas

Representa un patrón de crecimiento y maduración de tipo familiar por lo que los antecedentes familiares son muy frecuentes.

A pesar de presentarse por igual en niños que en niñas, en la práctica se puede observar con mucha más frecuencia en varones probablemente debido a su mayor repercusión psicológica.

Muestran una curva de crecimiento característica con un déficit de talla más manifiesto en el último período prepupal debido al retraso del inicio de la pubertad.

Asocian un retraso significativo de la maduración esquelética de manera que el déficit de talla lo es para la edad cronológica pero no para la edad ósea.

La pubertad se retrasará de manera acorde al retraso madurativo global, comenzando de forma espontánea y coincidiendo con la edad ósea habitual (aproximadamente 10,5-11 años en la mujer y 12-12,5 en el varón).



los primeros 12-18 meses de vida y que disminuye posteriormente hasta la edad de 2-4 años en la que el percentil de talla desciende en torno al 3.

- Desde los 2-4 años hasta el período que precede a la pubertad, la velocidad de crecimiento adquiere un ritmo normal que hace que la talla se mantenga paralela al tercer percentil, y puede ser inferior a éste.

- Exacerbación del fenómeno fisiológico de la depresión prepupal de la velocidad de crecimiento, mostrando un distanciamiento más acusado de la curva normal de talla para su edad cronológica.

- Retraso de la maduración ósea: déficit de talla para su edad cronológica pero no para su edad ósea la cual presenta un retraso de 2-3 años.

- Estirón puberal: tardío pero acorde con la edad ósea, es decir cuando ésta es de unos 11-12 años en la mujer y de 13-14 años en el varón. Se han descrito 2 características que lo diferencian del propio de los maduradores normales: menor tiempo desde el comienzo de la pubertad al estirón y pico de velocidad de crecimiento inferior⁴; es menos intenso cuanto mayor sea el retraso⁵.

En consecuencia, el crecimiento se prolonga durante más tiempo del habitual (hacia los 15 años en la mujer y 18 años en el varón), y puede finalizar en torno a los 20 años.

El retraso del crecimiento estará ausente en los casos de talla alta familiar donde la clínica se restringirá a la del retraso puberal. No obstante, con mucha más frecuencia asociará una baja talla familiar⁴.

Proporciones corporales

Varios estudios han demostrado que estos niños muestran una relación segmento superior/segmento inferior menor a la normal y que se mantendría hasta la edad adulta probablemente afectando de manera secundaria la talla final⁶⁻⁸. Esta desproporción se debería al aumento del último período prepupal en el que la ganancia de talla se produce principalmente a costa del crecimiento del segmento inferior.

Secreción de la hormona de crecimiento

Con relativa frecuencia, se describe un déficit parcial transitorio de hormona de crecimiento (GH)⁹ en el período prepupal, en nuestra experiencia en el 25% de los casos², y que parece deberse a una hipofunción del eje GH-IGF-I por hiposecreción de la hormona hipotalámica liberadora de GH (GHRH)^{10,11}. Así podremos encontrar tanto respuestas disminuidas de la GH a estímulos

farmacológicos¹² como una reducida secreción espontánea (medida en un período de 12 a 24 h¹³), y son frecuentes los valores bajos de IGF-I^{14,15} y de IGFBP-3. Ante esto, en muchos casos se planteará el diagnóstico diferencial con el déficit de GH que no podrá resolverse hasta el comienzo espontáneo de la pubertad. Será en este momento, o tras el aporte exógeno de esteroides sexuales, cuando mediante el efecto estimulador de los estrógenos sobre el eje GH-IGF-I esta hiposecreción se normalice². Por tanto, si se presenta un déficit de GH es transitorio y probablemente debido al retraso en la interacción entre el eje GH-IGF-I y el hipotálamo-hipofisis-gonadal.

Pubertad

Los signos de comienzo de pubertad (volumen testicular de 4 cc en los varones y la telarquia en las mujeres) se iniciaron espontáneamente 2-3 años después de la media poblacional coincidiendo con una edad ósea normal para este fenómeno (aproximadamente 10,5-11 años en la mujer y 12-12,5 años en el varón). La adrenarquia (aparición de vello pubiano y axilar) también se verá retrasada. Se debe a un retraso de la activación del eje hipotálamo-hipofisario (HH)-gonadal acorde con un tiempo lento de maduración global, tras el cual la pubertad se desarrolla de manera normal y alcanza el estadio adulto de maduración sexual.

Talla final

En la mayoría de los casos podremos esperar una talla final apropiada a la talla diana². No obstante, múltiples estudios han informado de que un porcentaje significativo de los pacientes no logran alcanzar su potencial genético^{4,7,16-19}. Los factores que podrían explicar este fenómeno serían:

1. Baja talla al comienzo de la pubertad⁴.
2. Período puberal corto².
3. Crecimiento pobre durante la pubertad, debido a un menor estirón⁴. El crecimiento puberal se ha informado como decisivo en el RRCD^{2,20}.
4. Disminución relativa del segmento superior⁶.

Afectación psicológica

Se observa con más frecuencia en los varones, siendo secundaria a la baja talla y al retraso de los caracteres sexuales secundarios respecto de los compañeros de la misma edad. Así son posibles síntomas de ansiedad, depresión, trastornos del comportamiento y afectación del rendimiento escolar.

Densidad mineral ósea

Diversos estudios informan de la disminución de la densidad mineral ósea en la prepubertad²¹⁻²³. Existen datos contradictorios en la bibliografía médica sobre la persistencia en la edad adulta. Mientras unos reflejan una densidad ósea normal²⁴ otros han demostrado la osteopenia en los adultos jóvenes con antecedentes de RCCD²⁵. Así, diversos hallazgos sugieren la existencia de un período definido para alcanzar el pico de masa ósea en la pubertad, de manera que al posponerse por el retraso puberal este fenómeno se vería afectado negativamente²⁶.

Evaluación diagnóstica (tablas 3 y 4)²⁷

El RCCD será la primera causa a considerar en caso de retraso puberal. El diagnóstico se basará en una anamnesis personal y familiar detalladas, una exploración física completa (incluida la neurológica) y la valoración de la edad ósea. Así, un patrón de crecimiento característico con retraso importante de la edad ósea y retraso puberal armónicos y pronóstico de crecimiento acorde a la talla diana, con antecedentes familiares similares, ayudará a realizar un diagnóstico inicial de RCCD. El diagnóstico de certeza sólo se podrá obtener en la mayoría de los casos tras el seguimiento clínico y bioquímico siendo, y se podrá comprobar la normalización de la talla y la aparición de la pubertad tardía pero espontánea. Por tanto, el diagnóstico del RCCD será inicialmente de presunción y tras excluir las otras causas de pubertad retrasada.

Ciertos exámenes de laboratorio básicos serán de utilidad para el diagnóstico diferencial:

- Bioquímica general: para descartar enfermedades crónicas.
- Hormonas tiroideas (hipotiroidismo) y prolactina (prolactinoma).
- Estudio del eje GH-IGF-I: necesario en muchos casos para el diagnóstico diferencial con el déficit de GH.
- Cariotipo: para detectar un síndrome de Turner en el que los rasgos típicos sean sutiles o un síndrome de Klinefelter.
- Esteroides sexuales y gonadotropinas basales: mientras el hallazgo de esteroides bajos con gonadotropinas elevadas permitirá el diagnóstico fácil de un hipogonadismo hipergonadotropo, el diagnóstico diferencial del RCCD y del hipogonadismo hipogonadotropo en muchas ocasiones será muy complicado pues ambos presentarán valores prepúberales. Para diferenciarlos, se han ideado múltiples pruebas dinámicas, no obstante no existe ninguno que de manera aislada sea totalmente eficaz. Los dos métodos que parecen tener mayor utilidad son la combinación de las pruebas de LHRH y de HCG y el estudio de la secreción nocturna de los pulsos de LH; en el HH sus respuestas están disminuidas.
- Con frecuencia el diagnóstico sólo será posible observando la evolución del paciente y la aparición espontánea de la pubertad en el RCCD.

Lectura rápida



La talla final se encontrará por regla general dentro de su potencial genético; sin embargo, una parte significativa de los pacientes no lo alcanzará.

Es frecuente un déficit transitorio de hormona de crecimiento (GH) que se normaliza con el inicio de la pubertad o aporte exógeno de esteroides sexuales.



Tabla 3. Características clínicas y biológicas de algunos casos de retraso puberal¹

	Crecimiento	Gonadotropinas plasmáticas	Respuesta a LHRH	LH nocturna	Testosterona plasmática (varón)	Estradiol plasmático (mujer)	Adrenarquia
Retraso constitucional del crecimiento y desarrollo	Disminuido	Prepuberal	Normal prepupal	Picos de LH nocturnos	Basal Normal	Tras HCG Normal	Disminuido Retrasada
Hipogonadismo hipogonadotropo							
Déficit aislado de gonadotropinas	Normal	Disminuidas	Débil o normal	Sin picos de LH	Disminuida	Disminuida	Disminuido Normal
Panhipopituitarismo	Disminuido	Disminuidas	Débil	Sin picos de LH	Disminuida	Disminuida	Disminuido Normal o ausente
Hipogonadismo hipergonadotropo							
Síndrome de Klinefelter	Normal o aumentado	Aumentadas	Aumentadas -	-	Normal o débil	Normal o débil	- Normal
Anorquia	Normal o aumentado	Aumentadas	Aumentadas -	-	Disminuida Nula	-	Normal
Disgenesia ovárica y variantes	Disminuido	Aumentadas	Aumentadas -	-	-	-	Normal

LH: hormona luteinizante.

Lectura rápida



Evaluación diagnóstica

El diagnóstico se basa en una anamnesis y exploración física completas, que excluyan otras causas menos frecuentes de retraso puberal, y edad ósea acorde con el estadio de maduración.

El diagnóstico del RCCD inicialmente es de presunción pues sólo se confirmará con la evolución clínica del paciente. Por este motivo, es fundamental descartar otras causas de retraso de crecimiento y pubertad.

Tratamiento del retraso de crecimiento y desarrollo

El tratamiento deberá individualizarse en función de la repercusión psicológica y el pronóstico de crecimiento y se basa en esteroides sexuales y, sólo en casos excepcionales, de GH pues en general ésta no ha mostrado efectos beneficiosos sobre la talla adulta.

Tratamiento del retraso constitucional del crecimiento y desarrollo

Aunque se considera una variante de la normalidad, en ciertos casos puede beneficiarse de un tratamiento. Actualmente la indicación principal sigue siendo la existencia de una afectación psicológica severa con repercusión en la autoestima, las relaciones sociales y el rendimiento escolar. Los objetivos del tratamiento serán aumentar la velocidad de crecimiento con mejoría de la talla para la edad y estimular la aparición de los signos puberales, todo ello sin empeorar la talla final (por maduración excesiva de la edad ósea) y si es posible aumentándola.

Para ello, disponemos de las siguientes medidas terapéuticas:

1. Explicación detallada del proceso: informar de la transitoriedad del retraso de talla y pubertad; se puede esperar un desarrollo sexual completo y una talla adulta dentro de la talla familiar.

2. Esteroides sexuales y esteroides anabolizantes: estimulan el crecimiento aumentando la secreción de GH y de IGF-I²⁸.

a. Oxandrolona: el anabolizante más utilizado. Indicado especialmente en varones prepuberales o en inicio de pubertad (estadio II)²⁹. A dosis adecuadas aumenta la velocidad de crecimiento, sin aceleración excesiva de la maduración ósea. En general, los estudios informan de que no modifica la talla final^{2,30-32}.

Usado en niños con edad superior a los 11 años y niñas con edad próxima a los 12 años o edad ósea de 10 años³³, tradicionalmente a una dosis de 0,1 mg/kg/día (por vía oral, en ciclos de 3-6 meses¹³), actualmente abandonada por dosis más bajas (0,05 mg/kg/día).

b. Testosterona: en varones, a partir de los 14 años o edad ósea de 12,5 años³⁴. Aumenta la velocidad de crecimiento mediante una acción directa en el hueso e indirecta a través del aumento de la producción de GH^{22,35} y estimula la aparición de los signos de virilización. A las dosis recomendadas, no afecta a la talla final^{28,36-38} y asegura la adquisición de una masa ósea adecuada^{22,39}.

– Enantato de testosterona en preparación depot IM: clásicamente utilizada y con la que existe más experiencia. Dosis: 50-100 mg/mes, 3-6 meses⁴⁰. Con 15 años o más sin desarrollo puberal: 100 mg/m²/mes, durante 6 meses. Otras formas de administración con las que existe menos experiencia: undecanoato de testosterona por vía oral (40 mg/día, cada 24-48 h) y geles y parches de testosterona.

c. Inhibidores de la aromatasa: estudios recientes señalan que su uso asociado a testosterona produce un aumento significativo de la talla final prevista en varones con RCCD.

El objetivo es disminuir los valores de estrógenos circulantes, producto de la aromatización de la testosterona, permitiendo un mayor ritmo de crecimiento sin aceleración de la edad ósea, lo que supondría un aumento del tiempo de crecimiento total⁴¹. Aunque datos recientes sugieren la ausencia de un efecto deletéreo de 1 año de

Tabla 4. Características clínicas diferenciales entre el retraso constitucional de crecimiento y desarrollo (RCCD) y el hipogonadismo hipogonadotropo²⁷

	RCCD	Hipogonadismo hipogonadotropo
Frecuencia	Muy elevada	Reducida
Antecedentes familiares	Muy frecuentes	Posibles
Velocidad de crecimiento (edad prepuberal)	Lenta	Normal
Velocidad de crecimiento (edad puberal y pospuberal)	Lenta	Lenta
Proporciones corporales (edad pospuberal)	Infantil/eunucoide	Eunucoide
Maduración ósea (edad prepuberal)	Retrasada	Normal
Maduración ósea (edad puberal)	Retrasada	Retrasada
Genitales	Infantiles	Hipoplásicos
Criptorquidia	Rara	Frecuente
Evolución espontánea	Aparece la pubertad	No aparece la pubertad

terapia sobre la masa ósea⁴², serán necesarios más estudios para demostrar su seguridad.

d. Estrógenos: en niñas su uso a partir de los 13 años y edad ósea igual o mayor que 11 años, por vía oral, durante 3-6 meses, no empeora la talla final⁴³.

- Etnilestradiol: 3-5 µg/día o 50-100 ng/kg/día.
- O estrógenos conjugados: 0,3 mg/día.

En ambos sexos, tras un primer ciclo de tratamiento serán revaluados la talla, el desarrollo puberal, la edad ósea y el pronóstico de crecimiento. Durante los 6 meses siguientes a la suspensión, se valorarán los signos clínicos y bioquímicos de pubertad espontánea y si no aparecen, se podrá indicar una segunda tanda de esteroides. Si todavía no existe respuesta o la pubertad no progresa adecuadamente, habrá que pensar en un hipogonadismo hipogonadotropo.

3. Hormona de crecimiento: diversos estudios sobre el uso de GH en el RCCD no han demostrado una mejoría de la talla adulta respecto a los controles^{2,44-46}.

Otro aspecto a valorar es su empleo en la baja talla idiopática (BTI) sobre el que existen varios trabajos. No obstante, sus resultados sólo se podrían extrapolar al RCCD cuando en esos estudios fueran contemplados niños que asociaran una baja talla y retraso madurativo, pues la existencia de otros tipos diferentes de BTI los podría invalidar.

Así, aunque en general en la BIT los resultados a corto plazo han sido buenos, con aumento de la velocidad de crecimiento e incremento de la DE de talla⁴⁷⁻⁴⁹, y haya sido informado por un ensayo clínico una mejoría significativa de la DE de la talla cercana a la final⁵⁰ (lo que ha llevado a que en EE.UU. se haya aceptado la BTI como indicación para terapia con GH), todavía serán necesarios más estudios para que sea demostrada la eficacia de su administración rutinaria en el RCCD.

Por tanto, la GH sólo se utilizará en casos seleccionados y excepcionales y siempre en función del pronóstico de talla final.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

- Mayayo E, Labarta JI, Ferrández A. Pubertad retrasada. Hipogonadismos. En: Pombo Arias M, editor. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 3.ª ed. Madrid: McGraw-Hill-Iberamericana; 2002. p. 742-79.
- Ferrández Longás A, Mayayo E, Valle A, Soria J, Labarta JI. Constitutional delay in growth and puberty: A comparison

of final height achieved between treated and untreated children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1996;9:345-57.

3. Bierich JR. Constitutional delay of growth and adolescence. Two Decades of Experience in Growth. En: Pombo M, Rosenthal RG, editors. New York: Raven Press; 1993; p. 203-15.
4. Poyrazoglu S, Gunoz H, Darendeller F, Saka N, Bundak R, Bas F. Constitutional delay of growth and puberty: from presentation to final height. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005;18:171-9.
5. Bourguignon JP. Variations in duration of pubertal growth: a mechanism compensating for differences in timing of puberty and minimising their effects on final height. Belgian Study Group for Paediatric Endocrinology. *Acta Paediatr Scand.* 1988;347 Suppl:16-24.
6. Albanesse A, Stanhope R. Does constitutional delayed puberty causes segmental disproportion and short stature? *Eur J Pediatr.* 1993;152:293-6.
7. Crowne EC, Shalet SM, Wallace WHB, Eminson DM, Price DA. Final height in boys with untreated constitutional delay in growth and puberty. *Arch Dis Child.* 1990;65:1109-12.
8. Crowne EC, Shalet SM, Wallace WHB, Eminson DM, Price DA. Final height in girls with untreated constitutional delay of growth and puberty. *Eur J Pediatr.* 1991;150:708-12.
9. Gourmelen M, Pham-Hun-Tung MT, Girard F. Transient partial hGH deficiency in prepubertal children with delay of growth. *Pediatr Res.* 1979;13:221-4.
10. Adam L, Souberbielle JC, Brauner R. Management of the short stature due to pubertal delay in boys. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78:478-82.
11. Sagesse G, Cesaretti G, Giannessi N, Bracaloni C, Cinquanta L, Cioni C. Stimulated growth hormone (GH) secretion in children with delay in pubertal development before and after the onset of puberty: relationship with peripheral plasma GH-releasing hormone and somatostatin levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;74:272-8.
12. Trygstad O. Transitory growth hormone deficiency successfully treated with human growth hormone. *Acta Endocrinol (Copen).* 1997;84:11-22.
13. Bierich JR. Constitutional delay of growth and adolescence. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1992;6:573-88.
14. Bala RM, Lopatka J, Leving A, McCoy E, McArthur RG. Serum immunoreactive somatomedin levels in normal adults, pregnant women at term, children at various ages and children with constitutionally growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;52:508-12.
15. Bideci A, Cinaz P, Hasanoglu A, Tümer L. Leptin, insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding protein-3 levels in children with constitutional delay of growth. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15:41-6.
16. Salermo M, De Filippo G, Di Maio S. Taille définitive dans le retard constitutionnel de croissance et de puberté. *Arch Pédiatr.* 1996;3:866-9.
17. La Franchi SH, Hanna CE, Mandel SH. Constitutional delay of growth: expected versus final adult height. *Pediatrics.* 1991;87:82-7.
18. Albanese A, Stanhope R. Predictive factor in the determination of final height in boys with constitutional delay of growth and puberty. *J Pediatr.* 1995;126:545-50.
19. Sperlich M, Butenandt O, Schwarz HP. Final height and predicted height in boys with untreated constitutional growth delay. *Eur J Pediatr.* 1995;154:627-32.
20. Rensonnet C, Kaner F, Coremans C, Ernould C, Albert A, Bourguignon JP. Pubertal growth as a determinant of adult height in boys with constitutional delay of growth and puberty. *Horm Res.* 1999;51:223-9.
21. Moreira Andres NN, Cañizo FJ, De la Cruz FJ, Gómez de la Camara A, Hawkins FG. Bones mineral status in prepubertal children with constitutional delay of growth and puberty. *Eur J Endocrinol.* 1998;139:217-75.
22. ● Houchin LD, Rogol AD. Androgen replacement in children with constitutional delay of puberty: the case for aggressive therapy. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1998;12:427-40.
23. Bertelloni S, Baroncelli GI, Battini R, Perri G, Sagesse G. Short-term effect of testosterone treatment on reduced bone density in boys with constitutional delay of puberty. *J Bone Miner Res.* 1995;10:1488-95.
24. Bertelloni S, Baroncelli GI, Ferdaghini M, Perri G, Sagesse G. Normal volumetric bone mineral density and bone turnover in young men with histories of constitutional delay of puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:4280-3.
25. Filkelstein JS, Klibanski A, Neer RM. A longitudinal evaluation of bone mineral density in adult men with histories of delayed puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;1152-5.
26. Finkelstein JS, Neer RM, Biller BMK, Crawford JD, Klibanski A. Osteopenia in men with a history of delayed puberty. *N Engl J Med.* 1992;326:600-4.
27. Rodríguez Hierro F. Pubertad retrasada e hipogonadismos. En: Argente Oliver J, Carrascosa Lezcano Á, Gracia Bouthelier R, Rodríguez Hierro F, editores. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. 2.ª ed. Barcelona: Doyma; 2000. p. 883-911.

Bibliografía recomendada

Bierich JR. Constitutional delay of growth and adolescence. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1992;6:573-88.

Estudio acerca de la función del eje GH-IGF y del tratamiento con GH en el RCCD. Sus datos muestran una hipofunción somatotropa en forma de una secreción espontánea de GH disminuida (medida en 24 h o a lo largo de la noche) que persistiría tras la pubertad con pocos casos de respuesta reducida a las pruebas de estimulación.

Ferrández Longás A, Mayayo E, Valle A, Soria J, Labarta JI. Constitutional delay in growth and puberty: A comparison of final height achieved between treated and untreated children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1996;9:345-57.

Estudio basado en la observación de 65 pacientes con RCCD que habían alcanzado su talla final o al menos el 99% de su predicción de talla adulta, de los cuales 10 habían recibido tratamiento con oxandrolona, 14 con GH y 41 pacientes con crecimiento espontáneo. Los resultados muestran que ambos tratamientos aumentan la velocidad de crecimiento sin mejorar la talla final.



Bibliografía recomendada

Houchin LD, Rogol AD.
Androgen replacement in children with constitutional delay of puberty: the case for aggressive therapy. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1998;12:427-40.

Describen que la acción de los andrógenos (directamente y a través de la aromatización a estrógenos) es primordial para un adecuado crecimiento puberal así como para la adquisición del pico de masa ósea durante la pubertad. Sugieren que el tratamiento con andrógenos tiene importantes beneficios en la comprometida densidad mineral ósea de los niños con RCCD.

Poyrazoglu S, Gunoz H, Darendeliler F, Saka N, Bundak R, Bas F.
Constitutional delay of growth and puberty: from presentation to final height. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005;18:171-9.

Observación de un amplio número de pacientes con RCCD (151) que describe de manera detallada las características de su crecimiento (estirón puberal, duración de la pubertad...) y cómo pueden influir en la talla final. En este estudio la media de la talla adulta fue menor que la talla diana y que la predicción que inicialmente se realizó de la misma.

Reiter EO, Lee PA. Delayed puberty. Adolescent Medicine. 2002;13:101-20.

Se trata de una revisión práctica pero detallada del retraso puberal que incluye un diagnóstico diferencial de los hipogonadismos así como un completo manejo terapéutico de las distintas causas, todo esto a partir de una bibliografía muy elaborada.

28. Lampit M, Hochberg Z. Androgen therapy in constitutional delay of growth. *Horm Res.* 2003;59:270-5.
29. Pozo J, Argente J. Retraso constitucional del crecimiento y de la adolescencia. *Endocrinol.* 1994;41:60-8.
30. Joss EE, Schmidt HA, Zuppinger KA. Oxandrolone in constitutionally delayed growth, a longitudinal study up to final height. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;69:1109-15.
31. Büyükgelitz A, Hindmarsh PC, Brook CGD. Oxandrolone versus growth hormone treatment of constitutional delay of growth and puberty. *Arch Dis Child.* 1990;65:448-9.
32. Schroor EJ, Van Weissenbruch MM, Knibbe P, Delemarre-Van de Waal HA. The effect of prolonged administration of an anabolic steroid (oxandrolone) on growth in boys with constitutionally delayed growth and puberty. *Eur J Pediatr.* 1995;154:953-7.
33. Garagorri JM, Moreno LA. Talla baja familiar y retraso constitucional del crecimiento y desarrollo. En: Argente Oliver J, Carrascosa Lezcano A, Gracia Bouhelier R, Rodríguez Hierro F, editores. *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia.* 2.ª ed. Barcelona: Doyma; 2000. p. 247-64.
34. Wilson DM, Kei J, Hintz RL, Rosenfeld RG. Effects of testosterone enanthate therapy for pubertal delay. *Am J Dis Child.* 1988;142:96-9.
35. Keenan BS, Richards GE, Ponder SW, JS Dallas, M Nagamani, Smith ER. Androgen-stimulated pubertal growth: The effects of testosterone and dihydrotestosterone on growth hormone and insulin-like growth factor-I in the treatment of short stature and delayed puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76:996-1001.
36. Arrigo T, Cisternino M, De Luca F, Saggese G, Messina MF, Pasquino AM, et al. Final height outcome in both untreated and testosterone-treated boys with constitutional delay of growth and puberty. *J Pediatr Endocrinol.* 1996;9:511-7.
37. Kelly BP, Paterson WF, Donaldson MD. Final height outcome and value of height prediction in boys with constitutional delay in growth and adolescence treated with intramuscular testosterone 125 mg per month for 3 months. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;58:267-72.
38. Büyükgeliz A. Treatment of constitutional delayed puberty with a combination of testosterone esters. *Horm Res.* 1995;44 Suppl 3:32-4.
39. Maura N, Haymond MW, Darmaun D, Vieira NE, Abrams SA, Yerger AL. Calcium and protein kinetics in prepubertal boys. Positive effects of testosterone. *J Clin Invest.* 1994;93:1014-9.
40. Reiter EO, Lee PA. Delayed puberty. *Adolescent Medicine.* 2002;13:101-20.
41. Wickman S, Sipilä I, Ankarberg-Lindgren C, Norjavaara E, Dunkel L. A specific aromatase inhibitor and potential increase in adult height in boys with delayed puberty: A randomized controlled trial. *Lancet.* 2001;357:1743-8.
42. Wickman S, Kajantie E, Dunkel L. Effects of suppression of estrogen action by the p450 aromatase inhibitor letrozole on bone mineral density and bone turnover in pubertal boys. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3785-93.
43. Heinrichs C, Bourguignon JP. Treatment of delayed puberty and hypogonadism in girls. *Horm Res.* 1991;36:147-52.
44. Bierich JR. Treatment by hGH of constitutional delay of growth and adolescence. *Acta Paediatr Scand.* 1986;325:71-5.
45. Prader A, Zachmann M, Bucher H. Constitutional delay of growth and puberty: Auxological and endocrine characteristics. En: Cacciari E, Prader A, editores. *Pathophysiology of Puberty.* London: Academic Press; 1980. p. 123-35.
46. Lesage C, Walker J, Landier F, Chatelain P, Chaussain JL, Bougnères PF. Near normalization of adolescent height with growth hormone therapy in very short children without growth hormone deficiency. *J Pediatr.* 1991;119:29-34.
47. Soliman AT, Abdul-Khadir MM. Growth parameters and predictors in growth in short children with and without growth hormone (GH) deficiency treated with human GH: a randomized controlled study. *Journal of Tropical Pediatrics.* 1996;42:281-6.
48. Volta C, Bernasconi S, Tondi P, Salviovi V, Ghizzoni L, Baldini A, et al. Combined treatment with growth hormone and luteinizing hormone releasing hormone-analogue (LHRHa) of pubertal children with familial short stature. *J Endocrinol Invest.* 1993;16:763-7.
49. Bryant J, Cave C, Milne R. Hormona de crecimiento recombinante para la baja talla idiopática en niños y adolescentes (Revisión Cochrane traducida). En: Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 2. Oxford: Update Software LTD. Disponible en <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
50. McCaughey ES, Mulligan J, Voss LD, Betts PR. Randomised trial of growth hormone in short normal girls. *Lancet.* 1998;351:940-4.