



Viernes 15 de febrero de 2019

Seminario:

**Talla baja. Pubertad precoz/
adelantada**

Moderadora:

Carmen García Rebollar

*Pediatra. Consultorio Morazarzal. Madrid.
Directora de la Revista FAPap.*

Ponente/monitro:

■ **Lourdes Ibáñez Toda**

*Profesora Titular de Pediatría y
Coordinadora de Investigación en
Endocrinología. 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, Sanz Marcos N. Talla baja. Pubertad precoz y pubertad adelantada. En: AEPap (ed.). Congreso de Actualización Pediatría 2019. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2019. p. 101-119.



Talla baja. Pubertad precoz y pubertad adelantada

Lourdes Ibáñez Toda

*Profesora Titular de Pediatría y Coordinadora de Investigación en Endocrinología. 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@sjdhospitalbarcelona.org*

Nuria Sanz Marcos

Adjunto del Servicio de Urgencias. Hospital Sant Joan de Déu. Universidad de Barcelona. Barcelona.

TALLA BAJA

Resumen

Las denominadas variantes normales de talla baja (talla baja familiar, retraso constitucional del crecimiento) constituyen más del 90% de las consultas por este motivo. Es fundamental distinguir estas variantes de causas patológicas. Exponemos el caso de un paciente con retraso constitucional de crecimiento y desarrollo (RCCD) con crecimiento regular por percentil 3-10 durante los primeros años de vida y enlentecimiento de la velocidad de crecimiento con caída por debajo del percentil 3 en edad puberal. La anamnesis y el examen físico detallados permitieron llegar a la sospecha diagnóstica. Estos pacientes alcanzan el percentil genético al final de la pubertad, no siendo en general necesario realizar tratamiento; en casos extremos se puede inducir la pubertad.

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 hormona de crecimiento recombinante (rhGH), así como los resultados de este en pacientes con enfermedades genéticas en los que la rhGH no está específicamente autorizada.

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 hasta 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 influencia de los factores implicados en la regulación del crecimiento varía en la etapa intrauterina y extrauterina:

- **Periodo prenatal-primer año de vida posnatal:** depende fundamentalmente de factores genéticos. En la vida fetal está además condicionado por el tamaño materno y por el aporte de nutrientes a través de la placenta, por tanto, por factores ambientales o epigenéticos. La insulina y los factores de crecimiento tisulares semejantes a la insulina tipo 1 (IGF-I) y tipo 2 (IGF-II) son fundamentales¹. Diversos polimorfismos genéticos, así como cambios en la metilación en genes fetales o placentarios, están implicados en la variabilidad del tamaño al nacer^{2,3}.
- **Prepuberal:** desde el final del primer año de vida hasta el periodo peripuberal, los factores genéticos, la GH y los IGF son determinantes.
- **Puberal:** los esteroides sexuales 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 el crecimiento puberal adecuado.

Se considera que la talla es baja cuando esta se sitúa por debajo de -2,5 desviaciones estándar (DE) de la

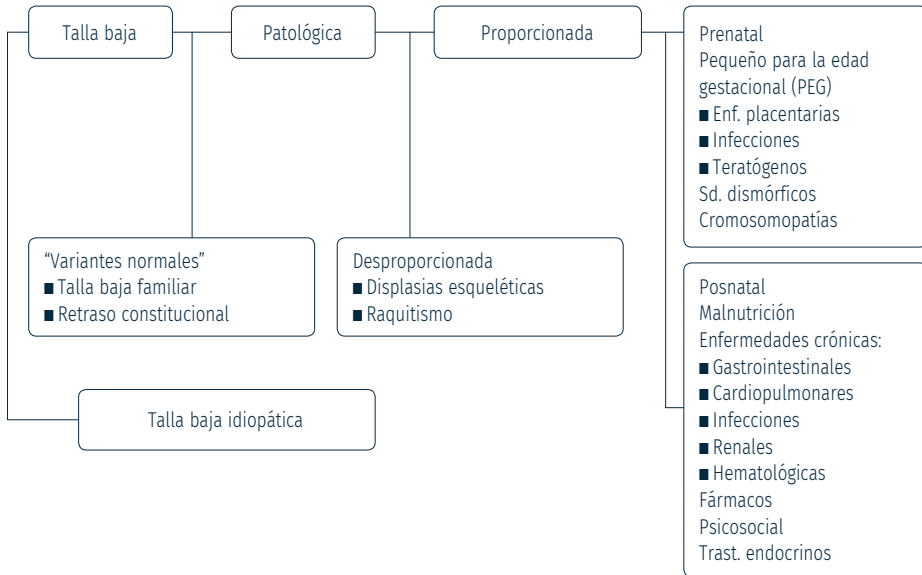
media para la edad, sexo y grupo étnico. Hablamos de talla baja extrema cuando esta se encuentra por debajo de -3 DE.

La talla en 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. 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: durante los primeros dos años, 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 tres categorías (**Fig. 1**):

- **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 maduración tardía (retraso constitucional). La potencial "normalidad" de estas entidades es cuestionada, ya que existe evidencia de que estos pacientes pueden presentar polimorfismos o mutaciones del eje GH/IGF⁴.
- **Talla baja patológica:** en la mayoría de los casos se puede identificar la causa. 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). Los hipocrecimientos armónicos pueden ser de inicio prenatal o de inicio postnatal.

Figura 1. Clasificación de la talla baja.



■ **Talla baja idiopática:** es una entidad mal definida que incluiría pacientes con retraso de crecimiento de etiología no filiada, y con aparente integridad del eje GH/IGFs. En algunos de ellos se han descrito mutaciones de genes implicados en el crecimiento, como el SHOX (*short stature homeobox-containing gene*)⁵. Las mutaciones de este gen SHOX constituyen indicación de tratamiento con rhGH (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 de 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 el examen físico detallado. Hay que determinar si existen signos y síntomas de 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).

La talla baja proporcionada es la más frecuente. Es fundamental descartar primero enfermedades sistémicas, principalmente la **intolerancia al gluten**. Por lo tanto, el cribado inicial debe incluir: hemograma, función hepática, renal, tiroidea, marcadores de celiaquía, inmunoglobulinas, IGF-I, Rx de mano y muñeca para determinación de la edad ósea. Considerar un cariotipo en niñas que presenten 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 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, solo 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 deficien-

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

cia primaria grave de IGF-I. El diagnóstico de deficiencia de GH requiere una prueba de estimulación patológica (o dos, según las comunidades), 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 test 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 concentraciones basales de GH elevadas, y respuesta exageradamente alta de GH al test de estimulación (>20 ng/ml), podemos sospechar deficiencia primaria grave de IGF-I (o insensibilidad total a la GH). Esta situación es excepcional, siendo mucho más frecuente encontrar una respuesta "normal" de GH a los test 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 o una disfunción neurosecretora⁶. En estos casos, en ausencia de consenso, puede ser útil la práctica de un test de generación de IGF-I, que consiste en administrar rhGH y determinar si aumentan las concentraciones de IGF-I. La falta de incremento sería indicativa de insensibilidad parcial a la GH. En estos casos, verdaderamente excepcionales, estaría indicado el estudio genético, y considerar tratamiento con IGF-I recombinante (rhIGF-I, mecasermin), aunque los resultados a largo plazo son inciertos. 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 otras patologías susceptibles de tratamiento con rhGH, en las que no es necesario realizar test de estimulación, por ejemplo, el síndrome de Turner, en el que el cariotipo y los datos auxológicos son suficientes para indicar tratamiento con rhGH. También en las mutaciones del gen *SHOX* y en pacientes pequeños para la edad gestacional (PEG) sin crecimiento recuperador posnatal.

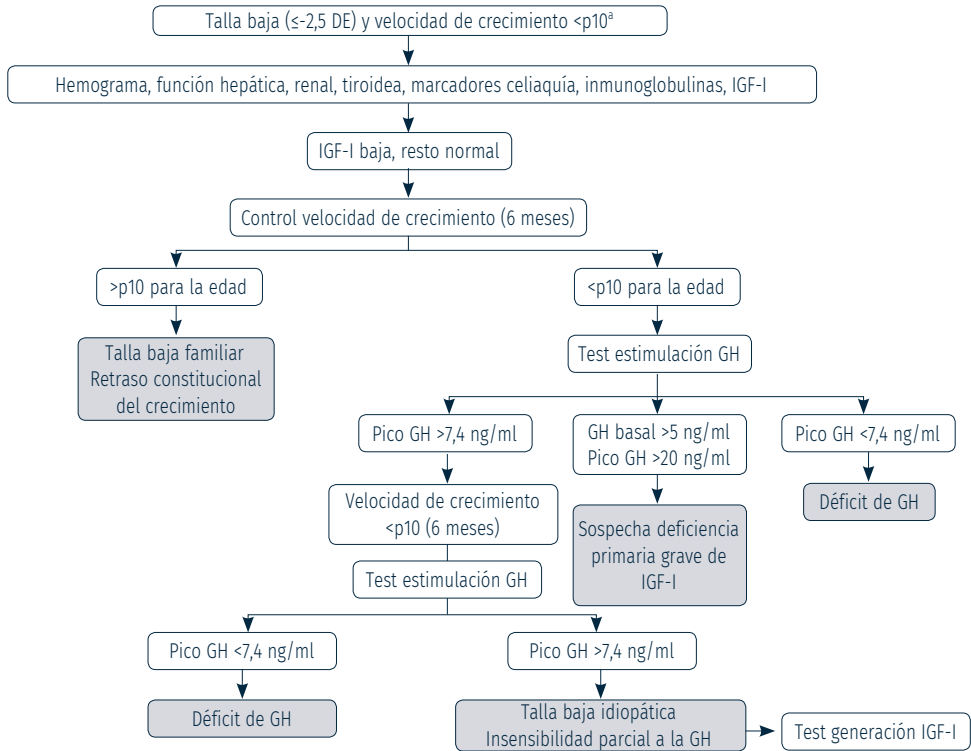
A continuación, se expone el caso clínico de un paciente con RCCD detallando el esquema diagnóstico y terapéutico.

Caso clínico

Paciente de 13 años 9 meses que consulta por presentar talla baja.

Antecedentes familiares: talla media parental: 171 cm. Madre menarquia a los 14 años. Padre crecimiento "tardío". Gestación sin incidencias. 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. No presenta antecedentes patológicos de interés. Disminución del percentil (p) de longitud en los primeros 18 meses de vida colocándose en p3. Crecimiento regular por p3 hasta los 10 años, cuando experimenta descenso progresivo de la velocidad de crecimiento (~4 cm/año) situándose por debajo del p3.

Figura 2. Diagnóstico diferencial de la talla baja



^aExcepto enfermedades crónicas, pequeño para la edad gestacional, síndromes genéticos.

^bExcepcional; se recomienda confirmación mediante estudio genético.

Examen físico: peso: 32 Kg (-2,15 DE); talla: 141 cm (<math><-2,71\text{ DE}</math>^b). Proporciones corporales normales. Examen por aparatos normal. Genitales: Tanner G2-3P3A2, volumen testicular 10 ml bilateral.

Exámenes complementarios y evolución: analítica basal: hemograma, glucosa, lípidos, función hepática, renal y tiroidea normales. Marcadores de celiacía negativos. IGF-I: 254 ng/ml (normal, 236-516). IGFBP-3: 3,4 mg/dl (normal, 3,9-9,4). Edad ósea: 10 años⁹. El seguimiento clínico a los 6 meses muestra aumento de la velocidad de crecimiento a 7,5 cm/año, con volumen testicular de 15 ml (Tanner: G4P4A3). La velocidad de crecimiento se mantiene en límites parecidos en los

siguientes meses. A los 15 años, peso: 43 kg (-1,6 DE); talla: 157 cm (-1,7 DE); edad ósea: 13 años; IGF-I: 399 ng/ml; testosterona: 504 ng/dl. Pronóstico de talla final: 172 cm (adecuada a talla diana). Diagnóstico: RCCD.

Retraso constitucional de crecimiento y desarrollo

Constituye un motivo frecuente de consulta, fundamentalmente en varones. Es un trastorno en el *tempo* de la maduración. Existe un enlentecimiento 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 res-

pecto a la edad cronológica pero la talla final se sitúa en el rango de la talla genética, y 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 test de estimulación, y puede estar indicado inducir la pubertad con hormonas sexuales^{10,11}.

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 posnatal. La anamnesis permite establecer 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, 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 edad ósea se corresponde con la edad cronológica. La pubertad y el estirón puberal ocurren a una edad normal y la talla final es relativamente baja, pero en el rango familiar.

La talla baja idiopática es una entidad mal definida que incluye pacientes con una talla inferior a -2 DE en los que no se encuentra etiología específica para la talla baja, después de descartar entidades conocidas. Para algunos autores, incluye la talla baja familiar¹².

El peso y longitud al nacer suelen estar en rango normal; la velocidad de crecimiento es superior al 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 ocurre a una edad parecida a la media poblacional. La talla adulta suele situarse en p3 o ligeramente por debajo, en el mismo rango o por debajo de la talla media parental.

La respuesta de la GH a los test de estimulación es normal, pero en ocasiones las concentraciones de IGF-I son bajas, y aumentan al administrar rhGH en el test de generación de IGF-I, lo que permitiría identificar pacientes 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 tratamiento con rhGH en EE. UU. por criterios auxológicos.

Los resultados del tratamiento con rhGH en niños con talla baja idiopática muestran resultados contradictorios¹³. Algunos autores no encuentran mejoría de la talla tras la administración de rhGH¹⁴. Otros estudios muestran 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 GH¹⁵. Los estudios con resultados a talla final demuestran una ganancia variable y en general inferior al pronóstico de talla previo al tratamiento. La heterogeneidad de los resultados podría deberse a que algunos pacientes presentan alteraciones genéticas del eje GH/IGF¹⁶ que condicionarían 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.

Indicaciones aprobadas de tratamiento con rhGH Y rhIGF

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. 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 repercusiones^{18,19}. Entre estas entidades, se encontrarían la deficiencia del gen *SHOX*, el PEG sin recuperación postnatal, y el síndrome de Prader-Willi^{20,21}.

Actualmente, el PEG sin recuperación posnatal constituye una de las indicaciones más frecuentes de tratamiento con rhGH. El tratamiento parece tener efectos beneficiosos sobre la tensión arterial y los lípidos. 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 el tejido adiposo con efectos antidiabéticos, y de una reducción del tejido adiposo subcutáneo sin cambios en la grasa visceral²². 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. En niñas PEG con crecimiento recuperador que desarrollan pubarquia precoz seguida de pubertad adelantada, los sensibilizantes a la acción de la insulina modulan el *timing* puberal, normalizan la edad de la menarquia

y determinan un incremento de la talla final. El avance de la maduración ósea durante el tratamiento presenta una relación inversa con la reducción de la grasa hepática, por lo que se postula que la grasa ectópica juega un papel clave en la maduración del cartílago de crecimiento²³.

Un consenso de expertos reciente recomienda el uso de rhGH en pacientes con síndrome de Silver-Russell (SRS, OMIM #180860), un trastorno genético asociado a hipocrecimiento prenatal y postnatal, con dismorfia facial, asimetría de extremidades, retraso motor y del lenguaje, y dificultades en la alimentación con hipoglucemias. El tratamiento con rhGH mejora la composición corporal, el desarrollo motor, el apetito, y la velocidad de crecimiento. Sin embargo, algunos pacientes desarrollan pubarquia precoz y pubertad adelantada²⁴.

El tratamiento con rhIGF-I está indicado en los casos con deficiencia primaria grave de IGF-I pero en situaciones de insensibilidad "parcial" su utilización es discutible, ya que los beneficios sobre la talla final y los posibles cambios de parámetros endocrino-metabólicos no se conocen con certeza²⁵.

La **Tabla 2** resume las indicaciones aprobadas de tratamiento con rhGH y con rhIGF-I.

Tabla 2a. Indicaciones pediátricas del tratamiento con hormona de crecimiento recombinante (European Medications Agency) 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 <i>SHOX</i> **	2008	0,045-0,050 mg/kg/d

*Solo Genotonorm, Pfizer®.

**Solo Humatrope, Lilly®; biosimilar (Omnitrope [Sandoz]); todas las indicaciones.

En pacientes con síndrome de Silver-Russell, el Consenso Internacional de Expertos de 2016 recomienda el inicio precoz del tratamiento, después de optimizar la alimentación enteral.

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

Indicación	Aprobación	Dosis de rhIGF-I (mecasermin, Increlex®)
Deficiencia primaria grave de IGF-I: <ul style="list-style-type: none"> ■ Talla ≤ -3 DE para edad/sexo ■ IGF-I $< p$ 2,5 para edad/sexo ■ Respuesta GH suficiente a los test de estimulación ■ Exclusión formas "secundarias" (malnutrición, hipotiroidismo, corticoterapia) Estudio genético y test generación IGF-I opcional	2007	60-120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ (cada 12 horas)

*Entidad genética de baja prevalencia; estudio genético altamente recomendable; efectos de la IGF-I a medio y largo plazo por determinar.

Consideraciones finales²⁶

- Las causas más frecuentes de talla baja son las variantes normales.
- Los pacientes con talla baja son susceptibles de estudio cuando esta se encuentra por debajo de $-2,5$ DE para la edad y sexo, y se acompaña de una velocidad de crecimiento patológica.
- 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.
- Los resultados preliminares del tratamiento con rhGH en entidades específicas muestran resultados iniciales prometedores.
- La asociación de rhGH con otras terapéuticas que modifiquen el *tempo* puberal o los potenciales efectos secundarios pueden constituir una alternativa válida en el futuro.

PUBERTAD PRECOZ Y PUBERTAD ADELANTADA

Resumen

El adelanto puberal es un hecho real en sociedades desarrolladas. Este avance en la maduración sexual produce alarma social y familiar y, por consiguiente, es un motivo de consulta cuya frecuencia va en aumento. El aumento progresivo del índice de masa corporal en la población, debido a cambios de estilo de vida parece ser determinante en esta evolución. A fin de evitar consultas 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. Esta paciente ha experimentado un incremento del índice de masa corporal desde el nacimiento hasta la edad del inicio de los signos puberales, que condiciona riesgo de padecer adelanto puberal. Se comenta la secuencia diagnóstica, así como las posibilidades de tratamiento.

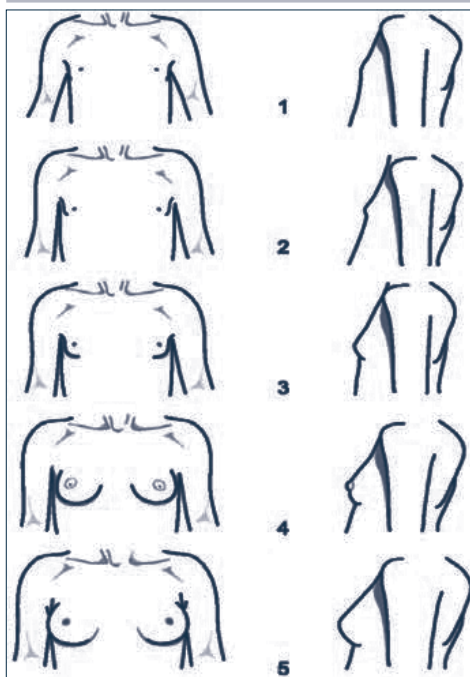
Introducción

La pubertad es la etapa fisiológica en el desarrollo del ser humano que ocurre entre la infancia y la edad adulta. Su finalidad es alcanzar la función reproductora. Durante este periodo se producen cambios estruc-

turales, físicos, funcionales y psicosociales. El adelanto puberal es un tema de interés por su elevada frecuencia, y por sus repercusiones sociales, educacionales, y económico sanitarias. La pubertad se inicia con la aparición de los caracteres sexuales secundarios como primeros signos clínicos de maduración gonadal¹. Este periodo del desarrollo humano se caracteriza por su amplia variabilidad en la edad de inicio, secuencia y duración, por lo que es importante conocer las edades en las que ocurren los caracteres sexuales secundarios en la pubertad considerada normal para evitar diagnósticos erróneos y alarmas innecesarias. En la **Fig. 3** se expone la secuencia de los cambios puberales en ambos sexos.

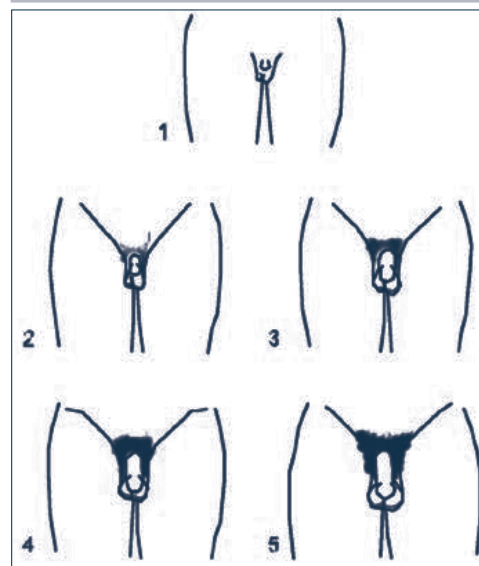
Los límites de edades en los cuales se considera normal el inicio puberal varían en función de los estudios epidemiológicos publicados. James Tanner realizó un estudio longitudinal que incluyó 192 niñas residentes en un orfanato, y observó que el 95% comenzaban la pubertad entre los 8,5 y los 13 años. 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 la edad de inicio del desarrollo mamario es de 10,6 años, la edad promedio de inicio del desarrollo testicular es de 12,3 años y la menarquia se presenta a una edad promedio de 12,7 años². En un estudio longitudinal realizado en Catalunya

Figura 3a. Estadios de Tanner del desarrollo mamario en niñas



- 1: Prepuberal.
- 2: Botón mamario.
- 3: >2 cm.
- 4: Areola diferenciada.
- 5: Configuración adulta.

Figura 3b. Estadios de Tanner del desarrollo genital en el niño



- 1: Prepuberal.
- 2: Testes >4 ml.
- 3: Testes <10 ml.
- 4: Testes 10-15 ml.
- 5: Testes 15-25 ml.

el 12% de las niñas presentaba desarrollo mamario entre los 8 y 9 años³. Herman-Guiddens lideró otro estudio multicéntrico incluyendo 17 077 escolares entre 3 y 12 años (90,4% de raza negra y 9,6% raza blanca). Comprobó que la edad media de inicio de desarrollo mamario era de 8,8 años para las niñas de raza negra y de 9,9 para las de raza blanca, lo cual supone un avance de año y medio en comparación con los límites previos⁴. Recientemente se ha publicado una actualización de los criterios de adelanto puberal con indicación de derivación a especialistas⁵. En Europa, el estudio comparativo entre poblaciones de Dinamarca muestra un adelanto entre la cohorte de 1996 y la de 2006. La edad de inicio puberal en niñas se adelanta de 10,88 años a 9,86 años^{6,7}.

Los cambios puberales son secundarios a la activación de mecanismos neuroendocrinos complejos, liderados por el sistema nervioso central en una cascada de señales, en la cual participan genes y factores de transcripción, células gliales, neurotransmisores, sensores periféricos de reserva energética, condicionantes atmosféricos, contaminantes ambientales etc. La hormona liberadora de las gonadotropinas (GnRH) sintetizada en las neuronas próximas al núcleo arcuato del hipotálamo, actuando sobre la hipófisis, produce la liberación primero de LH nocturna y después de FSH. Posteriormente estos picos aparecen también durante el día. Entre los genes que regulan la síntesis de GnRH se encuentran los del sistema kisspeptina (*KISS1* y *KISS1R*), los que codifican la neuroquinina B y su receptor (*TAC3* y *TACR3*), el que codifica a la *makorin ring finger protein 3* (*MKRN3*), y el locus 6q21 (cerca del gen *LIN28B*)^{8,9}. La gónada responde al estímulo de las gonadotropinas produciendo los esteroides sexuales que son los responsables de los cambios físicos, incluyendo la maduración de las epífisis y la finalización del crecimiento longitudinal.

Pubertad precoz (PP)

Se define como la aparición de caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en la niña y antes de los 9 en el niño. Es 10 veces más frecuente en niñas que en niños. Es central o GnRH-dependiente cuando

ocurre por activación del eje fisiológico descrito. Se considera que la PP es periférica o GnRH-independiente cuando los caracteres sexuales aparecen por aumento de la actividad de los esteroides sexuales sin intervención del eje. Algunos autores hablan de PP incompleta para referirse a la aparición aislada de vello pubiano o de mamas sin otros signos de pubertad. En las **Tablas 3 y 4** se recogen las diferentes causas conocidas de pubertad precoz.

La **PP central** supone más del 90% de los casos de precocidad puberal. El 60% de estas niñas inicia el desarrollo puberal entre los 6 y los 8 años, lo cual indica que estamos ante dos grupos muy diferenciados: antes y después de los 6 años. En niñas hay un porcentaje variable (33-70%) en las que no se encuentra la causa responsable (PP central idiopática). En niños la PP central es con mayor frecuencia secundaria a procesos orgánicos¹⁰. Estudios moleculares recientes en familias con adelanto puberal demuestran que el 27% de las PP centrales son de origen genético. Se conocen mutaciones del gen que codifica la kisspeptina o su receptor y las del gen que codifica la proteína *MKRN3*, de la zona sometida a *imprinting* del cromosoma 15 (q11q13)¹¹. Posteriormente se ha demostrado que las mutaciones en *MKRN3* también ocurren en casos no familiares de PP central¹². Del mismo modo, se ha sugerido que la disminución de las concentraciones de esta proteína podrían ser marcadores de inicio de pubertad en ambos sexos^{13,14}. Por último, defectos genéticos que afectan a otro gen imprintado expresado por vía paterna (*Delta-like 1 homolog* [*DLK1*]) también se han asociado a casos familiares de PP central¹⁵.

En un estudio multicéntrico realizado en nuestro país se expone que la incidencia de PP central en niñas se encuentra entre 1/5000 a 1/10 000 y en niños es 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 familia¹⁶. Como se ha comentado previamente, el sobrepeso/obesidad favorecen el adelanto puberal. Durante la última década se ha prestado mayor atención a los disruptores endocrinos ambientales. Son sustancias químicas, tanto

Tabla 3. Etiología de la pubertad precoz

Etiología de la pubertad precoz central	
Idiopática (familiar, étnica)	
Mutaciones genéticas (<i>KISS1</i> , <i>KISS1R</i> , <i>MKRN3</i> , <i>DLK1</i>)	
Secundaria	Tumores del SNC: <ul style="list-style-type: none"> ■ Hamartomas ■ Astrocitomas ■ Gliomas ■ Germinomas ■ Craneofaringioma
	Malformaciones del SNC: <ul style="list-style-type: none"> ■ Quistes aracnoideos ■ Hidrocefalia ■ Displasia septo-óptica ■ Silla turca vacía
	Otras patologías: <ul style="list-style-type: none"> ■ Secuelas de Infecciones ■ Radiación ■ Traumatismos ■ Neurofibromatosis
Etiología de la pubertad precoz periférica	
Testicular: tumor de células de Leydig	
Ovárica: tumor de la teca, tumor de la granulosa, quistes autónomos, gonadoblastomas	
Suprarrenal: adenoma, carcinoma, hiperplasia suprarrenal congénita	
Exceso de gonadotrofinas origen ectópico: hepatoblastoma, teratomas, gonadoblastomas, coriocarcinomas	
Alteraciones genéticas del receptor: testotoxicosis, síndrome McCune Albright	
Exógena: iatrogénico, disruptores endocrinos	

Tabla 4. Diagnóstico diferencial de la pubertad precoz central progresiva y no progresiva en niñas²⁸

Criterios clínicos	Pubertad precoz central progresiva	Pubertad precoz central no progresiva
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
Ecografía pélvica	Volumen uterino >2,5 ml o Longitud útero >35 mm	Volumen uterino <2,5 ml o longitud útero <35 mm
Estradiol sérico	Elevado/normal	Bajo

naturales como sintéticas, capaces de alterar la homeostasis hormonal por múltiples mecanismos, por ejemplo. aumentando la actividad del receptor de estrógenos, bloqueando dicha actividad, actuando directamente sobre sistemas neuroendocrinos cerebrales, mediante modificaciones epigenéticas, etc. Son capaces de alterar la función reproductora y trascender a la siguiente generación. La dificultad para valorar el efecto nocivo de estas sustancias es que son activas ya en periodo fetal y tienen un largo tiempo de latencia¹⁷.

La **PP periférica** constituye menos del 10% de los casos de PP. La producción de esteroides sexuales es autónoma y no se acompaña de activación del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal. La forma isosexual se debe al aumento de producción de estrógenos ováricos o suprarrenales. La exposición a estrógenos puede ser accidental, de tipo medicamentoso (ingesta de anovulatorios, pomadas con estrógenos) o alimentario. El síndrome de McCune-Albright es una enfermedad genética que se caracteriza, en su forma completa, por la asociación de pubertad precoz, displasia fibrosa poliostrófica y manchas de color café con leche. Puede asociarse a hipertiroidismo, hiperplasia suprarrenal multinodular, hiperparatiroidismo o síndrome de Cushing.

Pubertad adelantada

Se manifiesta con los mismos signos y síntomas que la pubertad fisiológica, pero a una edad temprana. En las niñas entre los 8 y 9 años y en los niños entre los 9 y 10 años. En niñas es una entidad relativamente prevalente (10-12% de las niñas), y constituye un motivo frecuente de consulta en la práctica clínica diaria. En la mayoría de los casos, la pubertad progresa normalmente, la menarquia se produce a una edad relativamente temprana pero dentro de lo normal, y la talla adulta se sitúa en la zona genética¹⁸. Sin embargo, existen tres poblaciones de pacientes de alto riesgo de compromiso de la talla adulta:

- Pubertad adelantada con talla baja al inicio de la pubertad. Si se inicia el desarrollo sexual con

talla en los percentiles más bajos de la normalidad, la talla final se verá comprometida. Consideramos que este es el caso cuando el pronóstico de talla es <150 cm en la niña y <165 cm en el niño, o cuando la talla final es inferior a -1 DE respecto a la talla media parental (TMP). En función de la edad ósea (EO), se puede considerar frenar el proceso puberal.

- Pubertad adelantada con antecedentes de bajo peso al nacer. Se ha demostrado la asociación entre bajo peso al nacer, recuperación rápida y marcada de peso y adelanto puberal^{19,20}. Esta secuencia también ocurre en individuos con peso adecuado al nacer que desarrollan sobrepeso/obesidad. El tejido adiposo subcutáneo es insuficiente para almacenar el exceso de lípidos y estos se depositan de forma ectópica, resultando en resistencia a la insulina e hiperinsulinismo compensador, aumento de IGF-I y disminución de las cifras de la proteína transportadora de las hormonas sexuales. Esta situación puede favorecer el inicio de la pubertad, precedida o no de adrenarquia precoz. La menarquia puede adelantarse 8-10 meses y la talla final se sitúa por debajo de la talla genética^{19,21}. Diversos estudios han demostrado que el tratamiento preventivo con metformina en pacientes de riesgo mejora el perfil endocrino-metabólico en ambos sexos y en niñas normaliza la edad de la menarquia y previene el desarrollo de hiperandrogenismo ovárico en la adolescencia²¹⁻²³.
- Pubertad adelantada en niñas adoptadas. En las últimas décadas, se han incrementado las adopciones internacionales. Los antecedentes personales y familiares en estos niños son inciertos. El grupo más susceptible son las niñas adoptadas en países asiáticos o de Europa del Este, entre los 3-9 años. Estas niñas, experimentarán una alimentación diferente; como consecuencia, se producirá una ganancia rápida de peso²⁴. Estos cambios, además de aumentar los depósitos ectópicos de grasa, alteran señales neuroendocrinas, como la secreción de leptina (que incremen-

ta los picos de GnRH), y llevan a la aparición temprana de caracteres sexuales secundarios por activación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal. Estas pacientes experimentan pubertades rápidamente progresivas que en ocasiones no son precoces, pero que obligan a un seguimiento estrecho y, en muchas ocasiones, a iniciar tratamiento frenador.

La **pubarquia precoz** se define por la aparición de vello púbico antes de los 8 años en niñas y antes de los 9 años en niños, sin telarquia ni aumento del tamaño testicular. Suele deberse al aumento precoz de la síntesis de andrógenos suprarrenales (adrenarquia precoz). El marcador del proceso es el sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS). Puede acompañarse de acné, axilarquia, y aumento de olor corporal. Es más frecuente en niñas. El diagnóstico diferencial debe realizarse con la pubertad precoz verdadera (ausencia de desarrollo mamario), la hiperplasia suprarrenal congénita (concentraciones de 17-hidroxiprogesterona prepuberales <100 ng/dl), y con tumores virilizantes (clínica y ecografía)²⁵. Si la EO y la velocidad de crecimiento están francamente aceleradas, el paciente ha de derivarse al especialista. Las niñas con pubarquia precoz tienen más riesgo de desarrollar pubertad adelantada rápidamente evolutiva, menarquia temprana e hiperandrogenismo ovárico en la adolescencia^{25,26}. Estas alteraciones son más marcadas si existe sobrepeso.

Telarquia precoz aislada: se define como el aumento uni- o bilateral de la glándula mamaria en niñas menores de 8 años. No se acompaña de otros signos de desarrollo puberal ni de pigmentación areolar. Se debe al incremento temporal de la producción ovárica de estrógenos o a mayor sensibilización de los receptores estrogénicos a contaminantes ambientales con actividad hormonal. Si no existe avance de la edad ósea y el útero y ovarios son prepuberales, se debe seguir control periódico. Si la EO está avanzada en más de 1 año, o aumenta desproporcionadamente, debe remitirse al especialista.

Caso clínico

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

Antecedentes familiares y personales: primera hija de pareja sana, de origen caucásico. Talla del padre: 173 cm (-0,2 DE); talla de la madre 162,0 cm (-0,1 DE). TMP: 161,0 cm. Menarquia materna a los 11 años. Dos hermanos varones. El mayor inicia pubertad a los 9 años. Gestación no complicada; parto a las 40 semanas, PN: 3,2 kg (-0,22 DE); longitud: 49 cm (-0,44 DE). Apgar 9-10.

Examen físico: talla: 130,0 cm (P75); peso: 31 kg (P75), índice de masa corporal (IMC):18,3 kg/m² (+1,8 DE). Estadio puberal: S2 P1 A1. La gráfica de crecimiento muestra velocidad de crecimiento discretamente acelerada, que ha pasado del percentil 50 al 75 con incremento ponderal adecuado. Edad estatural (EE): 8,6 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 (EC) y similar a la EO. Exámenes complementarios: EO: 8 años y 6 meses. Relación EO/EE: 1. Pronóstico de talla final (método de Bayley-Pinneau): 160.0 cm, adecuada a la TMP. Ecografía pélvica: longitud uterina: 40 mm, endometrio no visible. Volumen ovárico derecho: 2,7 ml; izquierdo: 2,8 ml.

La sospecha diagnóstica es de PP central familiar, genética, que afecta por igual a ambos sexos. En esta paciente no hay factores de riesgo neonatales ni posnatales (ausencia de bajo peso al nacimiento, ausencia de obesidad o sobrepeso y ausencia de pubarquia prematura). A nivel práctico interesa establecer la relación EO/EE. Cuando es superior a 1 indica aceleración de la progresión. Se debe establecer el ritmo de progresión de los signos puberales y el pronóstico de talla final mediante el método de Bayley-Pinneau para maduradoras avanzadas y compararlo con la talla media de la población de referencia y con la TMP. Las determinaciones hormonales van encaminadas a demostrar la activación del eje hipotálamo-hipófisis-gónada. El test de leuprorelina (con un agonista de GnRH, con una potencia muy superior) permite determinar las con-

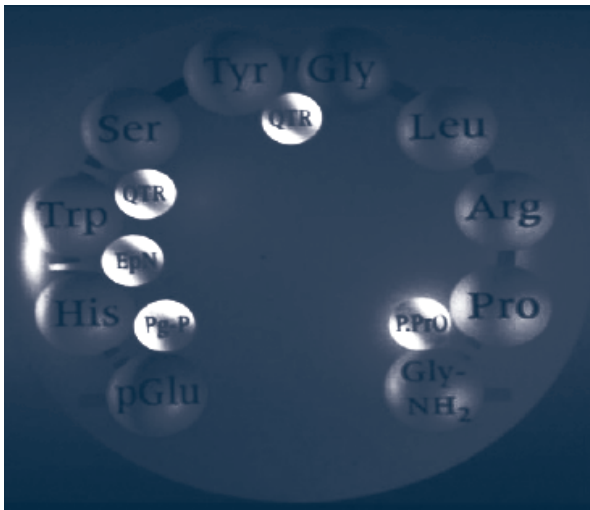
centraciones de gonadotropinas y esteroides gonadales basales y poestimulación²⁷. Las determinaciones basales de estradiol y de testosterona no tienen ninguna utilidad en el diagnóstico de la PP central.

Se aconseja realizar una RM hipofisaria en todos los varones con PP central, y en niñas menores de 6 años. Sin embargo, datos recientes aconsejan extender la realización de la RM hasta los 8 años, ya que se han reportado hallazgos patológicos en casi el 7% de estas pacientes¹⁶.

Con los datos clínicos, madurativos y hormonales se establece el grado de progresión. Cuando los datos no son concluyentes se establece un período de observación clínica de 3-6 meses. 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, con pronóstico de talla adecuado a la TMP, la frenación de la pubertad con agonistas de GnRH sería discutible.

El **objetivo del tratamiento** es lograr una talla final en el rango de la TMP y conseguir que la menarquia se produzca dentro de límites normales. En primer lugar, se establece si se trata de PP central o periférica. Siempre que sea posible se realizará tratamiento etiológico. En el caso de que se trate de PP central rápidamente evolutiva idiopática, el tratamiento son los agonistas de GnRH. Estos fármacos se obtienen modificando la estructura de la hormona nativa y actúan suprimiendo la secreción episódica de gonadotropinas mediante la saturación y el bloqueo de los receptores hipofisarios de GnRH^{12,28}. Existen ocho tipos diferentes. El más utilizado en Europa es la triptorelina. Se administra por vía intramuscular. Utilizamos las fórmulas de liberación prolongada con duración de uno a doce meses. Los agonistas de duración anual (histrelina) son de implantación subcutánea²⁹ (Fig. 4). Los efectos secundarios son escasos: reacciones locales, discreto aumento de la grasa corporal, disminución transitoria de la densidad mineral ósea y ocasionalmente, cefaleas¹². Durante el tratamiento se produce una discreta reducción de la velocidad de crecimiento, por lo que se han realizado estudios asociando hormona de creci-

Figura 4. Diferentes agonistas de GnRH en el tratamiento de la pubertad precoz



Triptorelina
1981

Vías de administración:

- Nasal
- Subcutánea
- Intramuscular de liberación lenta
- Subcutánea de liberación lenta



Histrelina
2005

miento. Los resultados sobre talla final son variables, por lo que su uso debe individualizarse y en general relegarse a ensayos clínicos³⁰.

El tratamiento tiene efectividad nula después de la menarquia, y cuando la pubertad se encuentra en estadio 3 de Tanner puede repercutir negativamente en el pico de crecimiento puberal. Se aconseja no iniciarlo si la EO es mayor de 11 años en niñas y de 12 años en niños. Las edades límite para retirarlo varían en función de la etiología y del grado de maduración al diagnóstico. En general, se suspende el tratamiento a una edad adecuada para que la pubertad progrese, teniendo en cuenta la población de referencia. El tratamiento con agonistas se puede retirar a la EO de 12 años en niñas y de 13 años en niños. La preservación de estatura oscila entre 8 y 12 cm. El eje se recupera de forma rápida. En las niñas la menarquia se produce entre 9 y 24 meses después de suspender el tratamiento. En la PP periférica tumoral el tratamiento es etiológico. En la testotoxicosis se han utilizado combinaciones de antiandrógenos, inhibidores de la aromatasa y agonistas de GnRH³¹. En el Síndrome de McCune-Albright se han administrado con resultados variables inhibidores de la aromatasa de tercera generación (anastrozol y letrozol), y moduladores del receptor de estrógenos como el tamoxifen y el fulvestrant³².

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 leches enriquecidas o derivados de la soja en estos niños, consejos para evitar exposición a sustancias químicas de 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, y puede tener repercusiones físicas y psicosociales.
- Los límites de la edad normal de inicio puberal se basan en conceptos estadísticos obtenidos de la valoración puberal en grandes poblaciones.
- El adelanto puberal engloba diferentes patologías de gravedad variable.
- Es necesario establecer el grado de pubertad y el ritmo de progresión.
- El tratamiento con agonistas de GnRH es eficaz, selectivo y reversible. El tratamiento con metformina es útil para modular la progresión puberal en pacientes con antecedente de bajo peso al nacer seguido de recuperación rápida.
- En pacientes con antecedente de bajo peso al nacer es fundamental mantener un índice de masa corporal dentro de la normalidad para la edad, y controlar el inicio y la progresión de la pubertad.
- La pubertad adelantada de evolución lenta en niñas sin factores de riesgo no es subsidiaria de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

Talla baja

1. Rosenfeld RG, Hwa V. The growth hormone cascade and its role in mammalian growth. *Horm Res.* 2009; 71 Suppl 2:S36-S40.
2. Stalman SE, Solanky N, Ishida M, Alemán-Charlet C, Abu-Amero S, Alders M, et al. Genetic analyses in small-for-gestational-age newborns. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103:917-925.

3. Díaz M, García C, Sebastiani G, de Zegher F, López-Bermejo A, Ibáñez L. Placental and cord blood methylation of genes involved in energy homeostasis: Association with fetal growth and neonatal body composition. *Diabetes*. 2017; 66:779-784.
4. 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;166:1079-1085.
5. Shima H, Tanaka T, Kamimaki T, Dateki S, Muroya K, Horikawa R, *et al*. Systematic molecular analyses of SHOX in Japanese patients with idiopathic short stature and Leri-Weill dyschondrosteosis. *J Hum Genet*. 2016; 61:585-591.
6. 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-E1130.
7. Domené HM, Fierro-Carrión G. Genetic disorders of GH action pathway. *Growth Horm IGF Res*. 2018; 38:19-23.
8. Ferrández-Longás A, Mayayo E, Labarta JJ, Bagué L, Puga B, Rueda C, *et al*. Estudio longitudinal de crecimiento 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.
9. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. Stanford: Stanford University Press; 1959.
10. Sukumar SP, Bhansali A, Sachdeva N, Ahuja CK, Gorski U, Jarial KD, *et al*. Diagnostic utility of testosterone priming prior to dynamic tests to differentiate constitutional delay in puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017; 86:717-724.
11. Howard S, Dunkel L. Sex steroid and gonadotropin treatment in male delayed puberty. *Endocr Dev*. 2016; 29:185-197.
12. 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.
13. Grimberg A, Allen DB. Growth hormone treatment for growth hormone deficiency and idiopathic short stature: new guidelines shaped by the presence and absence of evidence. *Curr Opin Pediatr*. 2017; 29:466-471.
14. Deodati A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children with idiopathic short stature: systematic review. *BMJ*. 2011;342:c7157.
15. 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; 89:3140-3148.
16. Dias C, Giordano M, Frechette R, Bellone S, Polychronakos C, Legault L, Deal CL, Goodyer CG. Genetic variations at the human growth hormone receptor (GHR) gene locus are associated with idiopathic short stature. *J Cell Mol Med*. 2017; 21:2985-2999.
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:S24-26.
18. Collett-Solberg PF. Update in growth hormone therapy of children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96:573-9.

19. Allen DB, Backeljauw P, Bidlingmaier M, Biller BM, Boguszewski M, Burman P, et al. GH safety workshop position paper: a critical appraisal of recombinant human GH therapy in children and adults. *Eur J Endocrinol.* 2016; 174:P1-P9.
20. Blum WF, Ross JL, Zimmermann AG, Quigley CA, Child CJ, Kalifa G, et al. GH treatment to final height produces similar height gains in patients with SHOX deficiency and Turner syndrome: results of a multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98:E1383-1392. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98:4992.
21. Grugni G, Sartorio A, Crinò A. Growth hormone therapy for Prader-willi syndrome: challenges and solutions. *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:873-881.
22. 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;95:2234-2239.
23. de Zegher F, García Beltrán C, López-Bermejo A, Ibáñez L. Metformin for rapidly maturing girls with central adiposity: less liver fat and slower bone maturation. *Horm Res Paediatr.* 2018; 89:136-140.
24. Wakeling EL, Brioude F, Lokulo-Sodipe O, O'Connell SML, Salem J, Blik J, et al. Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: first international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol.* 2017; 13:105-124.
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-S171.
26. 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.

Pubertad precoz

1. Marcos MV, Ferrer A, Ibáñez L. Pubertad normal. En: Cruz M. Editor. *Tratado de Pediatría.* 10.ª ed. Madrid: Ergon 2010; p. 1079-1086.
2. 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.
3. Martí-Henneberg C, Vizmanos B. The duration of puberty in girls is related to the timing of its onset. *J Pediatr.* 1997;131:618-621.
4. 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.
5. Kaplowitz P, Bloch C. Evaluation and referral of children with signs of early puberty. *Pediatrics.* 2016;137(1):e20153732.
6. 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:e932-939.
7. 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;116:1323-1328.
8. Avendaño MS, Vázquez MJ, Tena-Sempere M. Disentangling puberty: novel neuroendocrine pathways and mechanisms for the control of mammalian puberty. *Hum Reprod Update.* 2017;23:737-763.

9. Abreu AP, Kaiser UB. Pubertal development and regulation. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; 4:254-264.
10. Parent AS, Franssen D, Fudvoye J, Pinson A, Bourguignon JP. Current changes in pubertal timing: revised vision in relation with environmental factors including endocrine disruptors. *Endocr Dev.* 2016; 29:174-184.
11. Abreu AP, Dauber A, Macedo DB, Noel SD, Brito VN, Gill JC, *et al.* Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3. *N Engl J Med.* 2013; 368: 2467-2475.
12. Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; 4:265-274.
13. Hagen CP, Sørensen K, Mieritz MG, Johannsen TH, Almstrup K, Juul A. Circulating MKRN3 levels decline prior to pubertal onset and through puberty: a longitudinal study of healthy girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100:1920-1926.
14. Busch AS, Hagen CP, Almstrup K, Juul A. Circulating MKRN3 Levels Decline during puberty in healthy boys. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101:2588-2593.
15. Dauber A, Cunha-Silva M, Macedo DB, Brito VN, Abreu AP, Roberts SA, *et al.* Paternally inherited DLK1 deletion associated with familial central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102:1557-1567.
16. Soriano-Guillen L, Corripio R, Labarta JI, Cañete R, Castro-Feijó 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; 95:4305-4313.
17. Diamanti-Kandarakis 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.
18. Llop-Viñolas D, Vizmanos B, Closa Monasterolo R, Escribano Subías J, Fernández-Ballart JD, Martí-Henneberg C. Onset of puberty at eight years of age in girls determines a specific tempo of puberty but does not affect final height. *Acta Paediatr.* 2004; 93:874-879.
19. Ibáñez L, Jiménez R, de Zegher F. Early puberty-menarche after precocious pubarche: relation to prenatal growth. *Pediatrics.* 2006; 117:117-121.
20. Verkauskienė R, Petraitiene I, Albertsson Wikland K. Puberty in children born small for gestational age. *Horm Res Paediatr.* 2013; 80:69-77.
21. Ibáñez L, López-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; 95:727-730.
22. 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-E1267.
23. Díaz M, Bassols J, López-Bermejo A, de Zegher F, Ibáñez L. Metformin treatment to reduce central adiposity after prenatal growth restraint: a placebo-controlled pilot study in prepubertal children. *Pediatr Diabetes.* 2015; 16:538-545.
24. Teilman G, Pedersen CB, Skakkebaek NE, Jensen TK. Increased risk of precocious puberty in internationally adopted children in Denmark. *Pediatrics.* 2006; 118: 391-399.
25. Ibáñez L, DiMartino-Nardi J, Potau N, Saenger P. Premature adrenarche –normal variant or forerunner of adult disease? *Endocr Rev.* 2000; 21:671-696.
26. Ibáñez L, Ong KK, López-Bermejo A, Dunger DB, de Zegher F. Hyperinsulinaemic androgen excess in adolescent girls. *Nat Rev Endocrinol.* 2014; 100:499-508.

27. Ibáñez L, Potau N, Zampolli M, Virdis R, Gussinyé M, Carrascosa A, *et al.* Use of leuprolide acetate response patterns in the early diagnosis of pubertal disorders: Comparison with the gonadotropin-releasing hormone test. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 78:30-35.
28. Carel JC, Léger J. Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med.* 2008; 358:2366-2377.
29. Silverman LA, Neely EK, Kletter GB, Lewis K, Chitra S, Terleckyj O, *et al.* Long-term suppression with once-yearly histrelin subcutaneous implants for the treatment of central precocious puberty: a final report of a phase 3 multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100:2354-2363.
30. Liu S, Liu Q, Cheng X, Luo Y, Wen Y. Effects and safety of combination therapy with gonadotropin-releasing hormone analogue and growth hormone in girls with idiopathic central precocious puberty: a meta-analysis. *J Endocrinol Invest.* 2016; 39:1167-1178.
31. Leschek EW, Flor AC, Bryant JC, Jones JV, Barnes KM, Cutler GB Jr. Effect of antiandrogen, aromatase inhibitor, and gonadotropin-releasing hormone analog on adult height in familial male precocious puberty. *J Pediatr.* 2017; 190:229-235.

