



FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

UNIVERSIDAD ROVIRA I VIRGILI

DINÁMICA DEL PROCESO DE CRECIMIENTO Y DESARROLLO PUBERAL A EDADES DE INICIO PUBERAL NORMALES, TEMPRANA EN NIÑAS Y TARDÍA EN NIÑOS

Tesis presentada por la licenciada **M^a Dolores Llop Viñolas** para optar al grado de Doctor.

Esta tesis ha sido dirigida por:

- El **Dr. Joaquín Escribano Subías**, Profesor Titular de Pediatría, de la Facultad de Medicina de la Universidad Rovira y Virgili.
- La **Dra. Bárbara Vizmanos Lamotte**, Profesora Titular del Departamento de Reproducción Humana, Crecimiento y Desarrollo Infantil del Centro Universitario de Ciencias de la Salud de la Universidad de Guadalajara, Jalisco, México, y
- El **Dr. Ricardo Closa Monasterolo**, Profesor Titular de Pediatría, de la Facultad de Medicina de la Universidad Rovira y Virgili.

Reus, Abril de 2006

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
DINÀMICA DEL PROCESO DE DESARROLLO Y CRECIMIENTO A EDADES DE INICIO PUBERAL NORMALES, TEMPRANA EN NIÑAS Y TARDÍA EN NIÑOS.
Maria Dolores Llop Viñolas
ISBN: 978-84-690-7598-2 / DL: T.1408-2007

El Dr. **Joaquín Escribano Subías**, Profesor Titular de Pediatría de la Facultad de Medicina de Reus, de la Universidad Rovira i Virgili,

La Dra. **Bárbara Vizmanos Lamotte**, Profesora Titular del Departamento de Reproducción Humana, Crecimiento y Desarrollo Infantil del Centro Universitario de Ciencias de la Salud de la Universidad de Guadalajara, Jalisco, Méjico,

y

El Dr. **Ricardo Closa Monasterolo**, Profesor Titular de Pediatría de la Facultad de Medicina de Reus, de la Universidad Rovira i Virgili,

CERTIFICAN:

Que la doctoranda **M^a Dolores Llop Viñolas**, licenciada en Medicina y Cirugía, ha trabajado bajo su dirección en la memoria titulada: *“Dinámica del proceso de crecimiento y desarrollo puberal a edades de inicio puberal normales, temprana en niñas y tardía en niños”*, y que, al considerarla concluída, autorizan su presentación para que sea juzgada por el Tribunal correspondiente, para la obtención del grado de Doctor.

Dr. J. Escribano Subías / Dra. B. Vizmanos Lamotte / Dr. R. Closa Monasterolo

Lo que certifican en Reus, Abril de 2006

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
DINÀMICA DEL PROCESO DE DESARROLLO Y CRECIMIENTO A EDADES DE INICIO PUBERAL NORMALES, TEMPRANA EN NIÑAS Y TARDÍA EN NIÑOS.
Maria Dolores Llop Viñolas
ISBN: 978-84-690-7598-2 / DL: T.1408-2007

En memoria

De mi madre (QEPD), porque seguro que te hubiese gustado poder ver este trabajo y estar hoy presente.

Del Dr. Carlos Martí-Henneberg (QEPD), por darme la oportunidad de trabajar con él.

Dedicatorias

A mi padre, por que le debo todo lo que soy y todo lo que tengo

A mi hermana Mónica, por ser la mejor hermana que hubiese podido tener.

A mi abuelo, por su fortaleza y generosidad y por su apoyo constante.

A mis primas Núria y Dámaris, por ser como mis segundas hermanas.

A la Dra. Bárbara Vizmanos y al Dr. Joaquín Escibano, por ser mi motor todas las veces que me quedé sin gasolina durante la realización de este trabajo. Sin ellos, hoy no estaríamos aquí.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
DINÀMICA DEL PROCESO DE DESARROLLO Y CRECIMIENTO A EDADES DE INICIO PUBERAL NORMALES, TEMPRANA EN NIÑAS Y TARDÍA EN NIÑOS.
Maria Dolores Llop Viñolas
ISBN: 978-84-690-7598-2 / DL: T.1408-2007

Agradecimientos

En este apartado desearía recordar y agradecer sinceramente, a todas aquellas personas que han contribuido con mi formación, y que en todo este período formativo han estado a mi lado dándome apoyo constante y han confiado en mí.

Quisiera agradecer y con ello homenajear en primer lugar al Dr. Carlos Martí-Hennenberg, quien me introdujo en el campo de la investigación y con quien empecé este trabajo. Ayudó a despertar en mí el interés por la investigación y me enseñó que con el trabajo constante todo es posible y que todo puede tener una explicación lógica. De él aprendí muchas otras cosas, no sólo en el campo laboral, también en el campo personal y familiar. También agradecer a la Sra. Montserrat Jufresa, por todo su apoyo dado en todos estos años que estuve trabajando con su esposo.

Quisiera agradecer a la Dra. Bárbara Vizmanos Lamotte, por ser mi ejemplo de pasión por el trabajo, por compartir su inteligencia conmigo, por su generosidad incondicional, su inmensurable corazón y por su sincera amistad.

Al Dr. Joaquín Escribano Subías, por darme ejemplo de serenidad en el trabajo clínico y en el trabajo científico. Ejemplo de sabiduría, cultura y conocimientos. Gracias por todo su apoyo brindado los últimos años de mi formación. Sin él me hubiera sido imposible terminar este trabajo.

Al Dr. Ricardo Closa Monasterolo, por confiar en mí y brindarme la oportunidad de seguir trabajando en esta unidad.

Al Dr. Joan Doménech Fernández Ballart por todo el apoyo. De él, entre otras cosas, he aprendido todo lo que sé en el campo de la estadística.

A la Dra. Rosa Sola y el Dr. Sánchez Ripollés, compañeros de despacho y fuente de ánimo constante todos estos años.

A Chesca, la licenciada y recientemente doctora Francesca Capdevila, por estar siempre a mi lado en los momentos buenos y en los momentos malos. Gracias por enseñarme qué es la amistad sincera y la bondad incondicional. Gracias por toda tu ayuda.

A Cristina Horta, por su convivencia estos años conmigo, y estar siempre a mi lado, sin esperar nada a cambio.

A mis amigas de infancia y de toda la vida, Elena, Raquel y Eva, por permanecer a mi lado desde que aprendimos a andar y no fallarme nunca. Gracias Raquel por dejar de diseñar proyectos urbanísticos durante todas las horas que me ayudaste en el diseño de la portada de este trabajo.

A Elias Fumadó, por ser mi amigo incondicional y del que he aprendido muchas cosas a nivel personal. Gracias a Anna Montserrat, por ser mi apoyo constante en los malos momentos.

Gracias a Coia Martorell, por su ayuda recibida en los primeros años de mi formación.

A Georgina y Verónica por compartir su alegría y generosidad conmigo estos últimos años.

Al grupo de “becarios precarios” por las risas y todos los momentos buenos compartidos. En especial a Ana Bocio, Vicky Linares y Martí Nadal.

A Anna Fité, por animarme siempre en mis malos momentos durante mi trabajo en urgencias y por compartir conmigo su amabilidad y amistad.

A Olga Segú, Imma, Núria y Trini (QEPD) por toda su ayuda en los trámites burocráticos y paciencia durante estos años.

A Carles, por toda su ayuda con los problemas “paranormales” informáticos que hemos tenido en nuestra unidad y su rápida ayuda.

A la “neneta” Trini, por ser mi compañera en los años de enfermedad, y por enseñarme que nunca debemos rendirnos ante las adversidades.

A Gentzane Carbajo por ser mi mejor terapeuta, enseñarme a ver las cosas buenas de la vida y reeducar mis pensamientos. Gracias por ayudarme a retomar este trabajo, ha merecido la pena.

Gracias a Rosa M^a Vidal, por su empeño en ayudarme a salir de la enfermedad y ayudarme a ver todo lo que ganaba con ello.

Gracias a mis nuevos compañeros del Servicio de Pediatría del Hospital Sant Joan de Reus y a todos mis compañeros del Servicio de Urgencias, por integrarme como una más del equipo y enseñarme todo.

A la Sra. Joaquina y la Quini, por sus ánimos y su apoyo, y la Sra. Carmen, por tratarme como su hija.

A las nuevas becarias de nuestra unidad, Gemma y Montse, por su alegría, comprensión y ayuda.

Gracias, sobretodo, a mi familia, a quienes debo todo.

“Lo mejor para la tristeza- contestó Merlín, empezando a soplar y resoplar- es aprender algo. Es lo único que no falla nunca. Puedes envejecer y sentir toda tu anatomía temblorosa; puedes permanecer durante horas por la noche escuchando el desorden de tus venas; puedes echar de menos a tu único amor; puedes ver al mundo a tu alrededor devastado por locos perversos; o saber que tu honor es pisoteado por las cloacas de inteligencias inferiores. Entonces sólo hay una cosa posible: aprender. Aprender por qué se mueve el mundo y lo que hace que se mueva. Es lo único que la inteligencia no puede agotar, ni alienar, que nunca la torturará, que nunca le inspirará miedo ni desconfianza y que nunca soñará con lamentar, de la que nunca se arrepentirá. Aprender es lo que te conviene. Mira la cantidad de cosas que puedes aprender: la ciencia pura, la única pureza que existe. Entonces puedes aprender astronomía en el espacio de una vida, historia natural en tres, literatura en seis. Y entonces después de haber agotado un millón de vidas en biología y medicina y teología y geografía e historia y economía, pues, entonces puedes empezar a hacer una rueda de carreta con la madera apropiada, o pasar cincuenta años aprendiendo a empezar a vencer a tu contrincante en esgrima. Y después de eso, puedes empezar de nuevo con las matemáticas hasta que sea tiempo de aprender a arar la tierra”.

Terence White, *The Once and Future King*, Putnam's Sons, Nueva York.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
DINÀMICA DEL PROCESO DE DESARROLLO Y CRECIMIENTO A EDADES DE INICIO PUBERAL NORMALES, TEMPRANA EN NIÑAS Y TARDÍA EN NIÑOS.
Maria Dolores Llop Viñolas
ISBN: 978-84-690-7598-2 / DL: T.1408-2007

Índice

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
DINÀMICA DEL PROCESO DE DESARROLLO Y CRECIMIENTO A EDADES DE INICIO PUBERAL NORMALES, TEMPRANA EN NIÑAS Y TARDÍA EN NIÑOS.
Maria Dolores Llop Viñolas
ISBN: 978-84-690-7598-2 / DL: T.1408-2007

Tabla de contenidos

RESUMEN.....	19
INTRODUCCIÓN.....	23
1) Planteamiento del problema.....	23
2) Edad de inicio puberal.....	24
2.1) Factores que influyen en la edad de inicio puberal.....	24
2.2) Buscando una edad de corte.....	26
3) Ritmos de maduración puberal.....	27
4) Maduración sexual durante la pubertad.....	28
5) Crecimiento puberal en talla y duración puberal.....	30
5.1) Crecimiento puberal en talla.....	30
5.2) Duración puberal.....	31
6) Pubertad avanzada en niñas.....	33
6.1) Definición.....	33
6.2) Tratamientos farmacológicos de la pubertad precoz.....	34
a) Progestágenos.....	34
b) Análogos de la GnRH.....	35
c) Tratamiento combinado con análogos de la GnRH y hormona del crecimiento.....	44
d) Tratamiento con análogos de la GnRH y dosis bajas de estrógenos.....	45
6.3) Variante de pubertad avanzada: pubertad lentamente progresiva.....	45
6.4) Actitud frente al tratamiento farmacológico de la pubertad precoz en la actualidad.....	47
7) Pubertad diferida en niños.....	48
7.1) Definición.....	48
7.2) Tallas finales en la pubertad diferida sin tratamiento.....	49
7.3) Tratamiento farmacológico de la pubertad diferida.....	51
a) Oxandrolona.....	51
b) Testosterona.....	52
c) Inhibidores de la aromataasa.....	55
7.4) Actitud frente al tratamiento farmacológico de la pubertad diferida en la actualidad.....	56
HIPÓTESIS.....	61
OBJETIVOS.....	61
MATERIAL Y MÉTODOS.....	65
1) Desarrollo puberal en una cohorte de niñas con inicio puberal a edades consideradas normales.....	67
1.1) Diseño del estudio.....	67
1.2) Sujetos de estudio.....	68
1.3) Planificación del estudio.....	68
1.4) Variables antropométricas.....	68
a) Variables evaluadas.....	68
b) Variables calculadas.....	70
1.5) Cuestionarios aplicados por interrogatorio.....	70
1.6) Valoración del estado puberal.....	70
a) Variables evaluadas.....	70
b) Variables calculadas.....	72
1.7) Metodología estadística.....	73
2) Tratamiento de niñas con pubertad avanzada en relación con un grupo control.....	74
2.1) Diseño del estudio.....	74
2.2) Criterios de inclusión y exclusión.....	74
2.3) Sujetos de estudio.....	75

Tabla de contenidos

2.4) Planificación y cronograma del estudio	77
2.5) Variables antropométricas.....	81
a) Variables evaluadas.....	81
b) Variables calculadas.....	81
2.6) Variables analizadas por interrogatorio.....	81
2.7) Valoración del estadio puberal.....	81
a) Variables evaluadas.....	81
b) Variables calculadas.....	81
2.8) Otros variables.....	82
2.9) Metodología estadística.....	82
3) Desarrollo puberal en una cohorte de niños con inicio puberal a edades consideradas normales	83
3.1) Diseño del estudio.....	83
3.2) Sujetos de estudio.....	83
3.3) Planificación del estudio.....	83
3.4) Variables antropométricas.....	84
a) Variables evaluadas.....	84
b) Variables calculadas.....	84
3.5) Valoración estado puberal.....	85
a) Variables evaluadas.....	85
b) Variables calculadas.....	87
3.6) Metodología estadística.....	88
4) Tratamiento de niños con pubertad diferida en relación con un grupo control	89
4.1) Diseño del estudio.....	89
4.2) Criterios de inclusión y exclusión.....	89
4.3) Sujetos de estudio.....	90
4.4) Planificación del estudio.....	91
4.5) Variables antropométricas.....	95
a) Variables evaluadas.....	95
b) Variables calculadas.....	95
4.6) Valoración estado puberal.....	95
a) Variables evaluadas.....	95
b) Variables calculadas.....	95
4.7) Otras variables.....	96
4.8) Metodología estadística.....	96
RESULTADOS.....	99
1) Proceso biológico del crecimiento y desarrollo puberal en niñas con inicio puberal entre los 10 y 13 años.....	101
1.1) Características de la muestra de niñas con un inicio puberal normal.....	101
1.2) Maduración sexual en los diferentes grupos.....	104
1.3) Curvas de crecimiento en talla en los diferentes grupos.....	106
1.4) Relación de las tallas finales con las tallas al inicio y sus tallas diana.....	108
1.5) Proceso del crecimiento puberal en los diferentes grupos.....	110
2) Efectos del tratamiento farmacológico con análogos de la GNRH frente a un grupo control y descripción del biológico del crecimiento y desarrollo puberal en niñas con pubertad avanzada.....	113
2.1) Características de la muestra de niñas con pubertad avanzada.....	113
2.2) Características de ambos grupos al inicio del estudio.....	113
2.3) Características de ambos grupos al finalizar el tratamiento.....	116
2.4) Efecto del tratamiento sobre las diferentes variables.....	117
a) Efecto del tratamiento sobre la maduración ósea.....	117
b) Efecto del tratamiento sobre el peso y la composición corporal.....	118
c) Efecto del tratamiento sobre la menarquia.....	121
d) Efecto del tratamiento sobre la velocidad de crecimiento.....	122
e) Efecto del tratamiento sobre el crecimiento puberal en talla.....	123
f) Efecto del tratamiento sobre el proceso del crecimiento puberal.....	125
2.5) Comparación de nuestros resultados con datos de la bibliografía de pubertades precoces sin tratar.....	126
3) Comparación del proceso biológico del crecimiento y desarrollo puberal en niñas con pubertad avanzada y en niñas con inicio puberal entre los 10 y los 13 años.....	129
3.1) Evolución de la talla según la edad de inicio puberal en los diferentes grupos.....	129

Tabla de contenidos

3.2) Maduración sexual según la edad de inicio puberal.....	130
3.3) Proceso del crecimiento puberal según la edad de inicio puberal.....	132
4) Proceso biológico del crecimiento y desarrollo puberal en niños con inicio puberal entre los 11 y 14 años	135
4.1) Características de la muestra de niños	135
4.2) Curvas de crecimiento en talla en los diferentes grupos.....	138
4.3) Relación entre las tallas finales, tallas al inicio y sus tallas diana	140
4.4) Proceso del crecimiento puberal en los diferentes grupos	142
5) Efectos del tratamiento farmacológico con testosterona frente a un grupo control y descripción del proceso biológico del crecimiento y desarrollo puberal en niños con pubertad diferida	145
5.1) Características de la muestra de niños con pubertad diferida	145
5.2) Características de ambos grupos al inicio del estudio	145
5.3) Efecto del tratamiento sobre las diferentes variables.....	147
a) Efecto del tratamiento sobre la maduración ósea (grupo tratado).....	147
b) Efecto del tratamiento sobre el peso y la composición corporal.....	148
c) Efecto del tratamiento sobre la maduración sexual.....	150
d) Efecto del tratamiento sobre la velocidad de crecimiento.....	152
e) Efecto del tratamiento sobre el crecimiento puberal en talla y la duración puberal.....	153
5.4) Proceso biológico de crecimiento puberal.....	155
6) Comparación del proceso biológico del crecimiento y desarrollo puberal en niños con pubertad diferida y en niño con inicio puberal entre los 11 y 14 años.....	157
6.1) Evolución de la talla según la edad de inicio puberal en los diferentes grupos	157
6.2) Talla final y talla diana	158
6.3) Proceso del crecimiento puberal.....	160
DISCUSIÓN.....	165
1) Discusión de los resultados del proceso biológico del crecimiento y desarrollo puberal en niñas con inicio puberal entre los 10 y 13 años y en niños entre los 11 y 14 años	167
1.1) Justificación del estudio.....	167
1.2) Discusión metodológica	167
a) Características de la muestra y tamaño muestral.....	167
b) Determinación del estadio puberal.....	168
c) Ritmos madurativos	170
1.3) Crecimiento en talla en los diferentes grupos madurativos	171
a) Crecimiento en función de la edad cronológica	171
b) Crecimiento en función del momento de inicio puberal	172
1.4) Aparición de la menarquia en los diferentes grupos madurativos	172
1.5) Duración puberal e incremento puberal en talla en los diferentes grupos madurativos.....	174
1.6) Talla final y relación con la talla diana en los diferentes grupos madurativos	175
1.7) Consideraciones finales	179
2) Discusión de los resultados del tratamiento con análogos en las niñas con pubertad avanzada en relación con un grupo control.....	180
2.1) Justificación del estudio.....	180
2.2) Discusión metodológica	180
a) Asignación al grupo control y grupo tratamiento.....	180
b) Tipo de tratamiento, dosis y duración.....	181
2.3) Efectos del tratamiento	182
a) Efectos del tratamiento sobre la maduración ósea	182
b) Efectos del tratamiento sobre el peso y la composición corporal	183
c) Efectos del tratamiento sobre la maduración sexual	184
d) Efectos del tratamiento sobre la velocidad de crecimiento	185
e) Efectos del tratamiento sobre el proceso biológico de crecimiento puberal	186
2.4) Efectos del tratamiento sobre la talla final.....	187
2.5) Consideraciones finales	192
3) Comparación de los resultados del proceso biológico del crecimiento y desarrollo puberal en niñas con inicio puberal entre los 10 y 13 años de edad y en niñas con pubertad avanzada.....	193
3.1) Discusión metodológica	193
3.2) Crecimiento en talla en los diferentes grupos madurativos	193
3.3) Aparición de la menarquia en los diferentes grupos madurativos	194

Tabla de contenidos

3.4) Duración puberal, incremento puberal en talla y talla final en los diferentes grupos madurativos.....	194
3.5) Duración puberal, incremento puberal en talla y talla final en la pubertad precoz.....	195
3.6) Edad normal de inicio puberal en niñas.....	196
4) Discusión de los resultados del tratamiento con testosterona en los niños con pubertad diferida en relación con un grupo control.....	199
4.1) Justificación del estudio.....	199
4.2) Discusión metodológica.....	199
a) Asignación al grupo control o grupo tratado.....	199
b) Tipo, dosis y duración del tratamiento.....	200
4.3) Efectos del tratamiento.....	201
a) Efectos del tratamiento sobre la maduración ósea.....	201
b) Efectos del tratamiento sobre el peso y la composición corporal.....	202
c) Efectos del tratamiento sobre la maduración sexual.....	203
d) Efectos del tratamiento sobre la velocidad de crecimiento.....	203
4.4) Efectos del tratamiento sobre la talla final.....	204
4.5) Efectos sobre el proceso biológico del crecimiento puberal.....	205
5) Comparación de los resultados del proceso biológico del crecimiento y desarrollo puberal en niños con inicio puberal entre los 11 y 14 años de edad y en niños con pubertad diferida.....	207
5.1) Discusión metodológica.....	207
5.2) Crecimiento en talla en los diferentes grupos madurativos.....	207
5.3) Duración puberal y incremento puberal en talla.....	208
5.4) Talla final en los diferentes grupos madurativos.....	209
5.5) Edad normal del inicio puberal en niños.....	209
CONCLUSIONES.....	213
1) Dinámica del proceso y desarrollo puberal en niñas con inicio puberal entre los 10-13 años y niños con inicio entre los 11 y 14 años.....	215
2) Tratamiento con análogos en niñas con pubertad avanzada en relación con un grupo control.....	216
3) Dinámica del proceso de crecimiento y desarrollo puberal en niñas con pubertad avanzada y niños con inicio puberal entre 10 y 13 años.....	217
4) Tratamiento con testosterona en niños con pubertad diferida.....	218
5) Dinámica del proceso de crecimiento y desarrollo puberal en niños con pubertad diferida y niños con inicio puberal entre 11 y 14 años.....	218
BIBLIOGRAFÍA.....	221
ANEXOS.....	253
1) Listado de abreviaturas.....	253
2) Índice de Tablas y Gráficos.....	257
2.1) Índice de Tablas.....	257
2.2) Índice de Gráficos.....	259
3) Artículos derivados del trabajo.....	263

Resumen

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
DINÀMICA DEL PROCESO DE DESARROLLO Y CRECIMIENTO A EDADES DE INICIO PUBERAL NORMALES, TEMPRANA EN NIÑAS Y TARDÍA EN NIÑOS.
Maria Dolores Llop Viñolas
ISBN: 978-84-690-7598-2 / DL: T.1408-2007

RESUMEN

Objetivos: 1) Describir las características del crecimiento y desarrollo puberal en niñas y niños con diferentes edades de inicio puberal, incluyendo dos situaciones clínicas frecuentes: la pubertad avanzada en niñas y la pubertad diferida en niños. 2) Describir los efectos del tratamiento farmacológico con análogos de la GnRH de la pubertad avanzada en relación con un grupo control. 3) Describir los efectos del tratamiento farmacológico con testosterona de la pubertad diferida en relación con un grupo control.

Material y métodos: Proyecto que consta de tres estudios, en los que los niños fueron estudiados hasta el momento de adquisición de su talla final. 1) Estudio longitudinal observacional y prospectivo realizado en 116 niñas y 135 niños, con inicio puberal entre los 10-13 y 11-14 años respectivamente, agrupados según la edad de inicio puberal. 2) Ensayo clínico controlado no aleatorio de intervención en niñas con pubertad avanzada (16 pertenecientes al grupo tratado y 16 al grupo control) y 3) Ensayo clínico controlado no aleatorio de intervención en niños con pubertad diferida (17 tratados y 15 del grupo control). En los tres estudios, se realizaron mediciones antropométricas (peso, talla, pliegues del tejido adiposo subcutáneo y perímetro braquial) y se evaluó la maduración puberal mediante los estadios de Tanner. Se procedió al cálculo del IMC, área muscular del brazo, suma de cuatro pliegues, talla diana, la duración puberal y el incremento puberal en talla. En varones también se determinó el índice del volumen testicular, y en niñas el tiempo hasta la menarquia. En los estudios 2) y 3) se realizaron: valoración de la edad ósea, determinaciones hormonales y alguna exploración complementaria.

Resultados y conclusiones: 1) Tanto en las niñas como en los niños con diferente edad de inicio puberal, el proceso biológico de crecimiento y desarrollo puberal, consigue compensar las diferencias en talla observadas entre los diferentes ritmos madurativos al inicio puberal, incrementando la duración puberal, el incremento puberal en talla y en el caso de las niñas el tiempo hasta la menarquia cuando la edad de inicio puberal es temprana. Todos los grupos alcanzan tallas finales similares. 2) El tratamiento con análogos de la pubertad avanzada, ejerce efectos a corto plazo clínicamente verificables, pero no modifica la relación entre duración e intensidad del crecimiento puberal, ni tampoco tiene efectos a largo plazo sobre la talla final. 3) El tratamiento con testosterona de la pubertad diferida, ejerce efectos a corto plazo y permite alcanzar una talla final de acuerdo al potencial genético sin afectar de forma negativa el eje gonadal. 4) En las niñas con pubertad avanzada y en los niños con pubertad diferida, al estudiar el proceso biológico del crecimiento y desarrollo puberal, se observan dinámicas similares a las descritas en las niñas con inicio puberal entre los 10-13 años y en los niños con inicio entre los 11-14 años, respectivamente. Las tallas finales, en niñas y niños son similares en todos los grupos de edad en cada sexo, por lo que dichos mecanismos compensatorios son efectivos en estas dos situaciones clínicas al límite de la normalidad.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
DINÀMICA DEL PROCESO DE DESARROLLO Y CRECIMIENTO A EDADES DE INICIO PUBERAL NORMALES, TEMPRANA EN NIÑAS Y TARDÍA EN NIÑOS.
Maria Dolores Llop Viñolas
ISBN: 978-84-690-7598-2 / DL: T.1408-2007

Introducción

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
DINÀMICA DEL PROCESO DE DESARROLLO Y CRECIMIENTO A EDADES DE INICIO PUBERAL NORMALES, TEMPRANA EN NIÑAS Y TARDÍA EN NIÑOS.
Maria Dolores Llop Viñolas
ISBN: 978-84-690-7598-2 / DL: T.1408-2007

INTRODUCCIÓN

1) Planteamiento del problema

El proceso de crecimiento en talla desde el nacimiento a la edad adulta ha sido ampliamente estudiado. Se han establecido diferentes fases en el crecimiento humano: el crecimiento durante el primer año de vida, el crecimiento durante la niñez y el crecimiento durante la pubertad^{1,2}. Se han descrito diferencias en cuanto a la duración y la intensidad que se producen en cada una de estas fases entre niños con diferente ritmo de maduración de forma retrospectiva. No existe unanimidad en los resultados y los investigadores discrepan en si se producen o no diferencias en la talla final³⁻⁵.

En los casos extremos de maduración puberal, esta dinámica no se ha definido de forma clara, ya que, durante mucho tiempo, las previsiones de crecimiento se realizaron en base a predicciones de la talla adulta y no en base a la talla final. Además, los estándares de crecimiento se han construido de forma transversal^{6,7} y representan una media del crecimiento por lo que son poco útiles para permitir diferenciar a los individuos según su maduración.

En la literatura científica siguen apareciendo muchos artículos con resultados controvertidos a la hora de definir cuál es la edad normal de inicio puberal y si existe o no un avance en la edad de la maduración puberal. Continúa vigente el debate sobre si son o no adecuadas las definiciones de los casos extremos de maduración puberal: la pubertad avanzada y la pubertad precoz en niñas y la pubertad diferida en niños⁸.

En el momento de iniciar nuestros estudios no había datos sobre la utilidad de los tratamientos utilizados en la pubertad avanzada y en la pubertad diferida. La mayoría de estudios respaldaban el beneficio de los tratamientos basándose únicamente en las predicciones de talla adulta, y carecían de grupo control.

2) Edad de inicio puberal

La pubertad puede definirse como el proceso de maduración del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal que produce el crecimiento y desarrollo de los órganos sexuales, de forma concomitante a una serie de cambios físicos y psicológicos que llevan hacia la edad adulta con la finalidad principal de adquirir la capacidad reproductiva^{9,10}. Todos estos cambios se producen de forma variable, por lo que es imposible describir un patrón estándar del desarrollo. Por ello, es motivo de preocupación definir el rango de edad en que deben producirse estos cambios para no ocasionar ningún tipo de problema posterior¹¹.

2.1) Factores que influyen en la edad de inicio puberal

Se ha podido observar que la edad de inicio de la pubertad en la especie humana se caracteriza por una variación fisiológica de entre cuatro y cinco años en individuos normales y en condiciones de vida similares⁶. Esta variabilidad en la edad de inicio puberal está determinada por muchos factores, entre los cuales destacan:

a) **factores genéticos**. La influencia genética ha quedado demostrada en estudios sobre la herencia de la edad de la menarquia¹²⁻¹⁴ y sobre la gran similitud en el desarrollo puberal observada en gemelos monozigotos¹⁵. También se han comprobado los antecedentes familiares en el caso de la pubertad diferida¹⁶.

b) **factores étnicos**. Las niñas de color presentan un desarrollo mamario más precoz que las niñas blancas¹⁷⁻²².

c) **factores nutricionales**. Hace ya más de un siglo Charles Darwin observó que los animales domésticos tienen una vida reproductiva más próspera que los animales salvajes, con un inicio puberal más temprano y mayor fertilidad, y propuso que la mayor disponibilidad de los alimentos influía en este hecho²³. El papel de la nutrición en el desarrollo puberal también ha sido estudiado en humanos^{24,25}. En primer lugar, se ha demostrado una maduración más temprana en niñas con una nutrición correcta respecto a niñas malnutridas²⁶, en las que la maduración puberal está retrasada²⁷⁻³⁰. También se han observado una serie de correlaciones positivas entre índices que reflejan el crecimiento (peso, porcentaje de masa grasa) y el tiempo de maduración puberal²⁶. En

Introducción

segundo lugar, algunos estudios han puesto de manifiesto una disminución de la edad de inicio puberal en los últimos 200 años, que ha sido paralelo a una mejoría en las condiciones socioeconómicas y nutricionales¹². En tercer lugar, algunos estudios han mostrado una correlación inversa entre el nivel socioeconómico y la edad de la menarquia, que sugiere que la pubertad se produce antes en niveles socioeconómicos altos, que indirectamente, traducen buen estado nutricional^{12,31} y se retrasa en caso contrario²⁷⁻²⁹.

Todos estos estudios fundamentan la importancia de los factores nutricionales en el desarrollo de la pubertad.

d) **nivel socioeconómico.** Se ha descrito una aparición de la menarquia más temprana en niñas que vivían en medios urbanos y con un mayor nivel socioeconómico, mayor educación de los progenitores y mejor calidad de vida^{32,33}.

e) **actividad física**^{25,34-36}. En niñas, un ejercicio muy intenso, asociado a un balance energético negativo, puede producir disfunción hipotalámica, con alteración de la pulsatividad de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), que puede producir un retraso en la edad de la menarquia³⁷ o la interrupción de los ciclos menstruales^{38,39}.

f) **composición corporal.** El peso corporal juega un papel preponderante en el inicio puberal^{28,40,41}. Algunos estudios han demostrado que en las niñas se produce una relación entre el inicio de la pubertad y la proporción de masa grasa y masa muscular^{21,41-47}. Otros, en cambio, no han descrito esta relación⁴⁸⁻⁵⁰.

He y colaboradores⁴⁰ analizan el impacto que produce el cambio en el índice de masa corporal (IMC) entre los 2 y 8 años, sobre el crecimiento en la infancia, el pico de crecimiento puberal, el crecimiento puberal en talla y la talla final. Concluyen que una sobrenutrición o obesidad entre los 2 y 8 años de edad no es beneficiosa desde el punto de vista de la talla, puesto que por cada unidad que aumenta el IMC entre los 2 y 8 años de edad, se produce un adelanto del pico de crecimiento puberal de 0.1 años.

Otros autores⁵¹ han demostrado que las niñas con un mayor porcentaje de masa grasa a la edad de 5 años presentan su desarrollo puberal más precoz. En el extremo contrario, Klentrou y colaboradores³⁶ observan un retraso en la menarquia, en gimnastas con un menor índice de masa corporal y un menor porcentaje de masa grasa.

g) **factores medioambientales.** Los factores medioambientales que actúan durante el embarazo o en etapas posteriores del desarrollo pueden influir en el desarrollo puberal⁵²⁻⁵⁵. Los estudios muestran un avance del desarrollo puberal en niños adoptados de países en vías de desarrollo a

Introducción

países desarrollados y se sospecha que la mejoría de las condiciones medioambientales es posiblemente responsable⁵⁶⁻⁶¹. En otros casos se habla de factores exógenos nocivos como responsables del avance madurativo, los principales, los contaminantes ambientales. Entre ellos y motivo de múltiples estudios encontramos la posible presencia de estrógenos en cosméticos o alimentos⁶²⁻⁶⁷. En otros casos, estos contaminantes también pueden ser responsables de un retraso de la maduración puberal⁶⁸.

h) **factores prenatales y postnatales tempranos.** También se ha estudiado la relación entre el crecimiento en etapas tempranas de la vida y el desarrollo puberal posterior^{9,69,70}. Parece ser que el crecimiento fetal y postnatal temprano afecta a la pubertad y al desarrollo gonadal^{52,69-76}. Aquellas niñas que son más pequeñas en el nacimiento (talla e índice de masa corporal) presentan un desarrollo puberal más temprano y una ganancia puberal en talla menor⁷⁴. Asimismo, en estas niñas se ha descrito hipergonadotropinemia asociada a un tamaño reducido del útero y los ovarios⁷⁷.

i) **factores hormonales y neuroendocrinos.** Además de todos los factores anteriormente explicados, el papel que desempeñan los diferentes factores hormonales y neuroendocrinos en el inicio puberal sigue siendo motivo de estudio⁷⁸. Entre ellos la leptina⁷⁹⁻⁸⁴; las proteínas como las inhibinas⁸⁵⁻⁸⁷; los neuropéptidos^{88,89}; y aquellos genes implicados^{90,91}.

2.2) *Buscando una edad de corte*

Hemos visto pues una edad de inicio puberal variable que está influenciada por numerosos factores. En los años 60, apareció publicado el libro de Tanner "*Growth at adolescence*" en el que apareció por primera vez los famosos **Estadios puberales** y en el que se analizó la frecuencia de presentación de dichos estadios según la edad³. En las niñas, la edad media de aparición del desarrollo mamario sería 10.9 años (un 10% presentaría el desarrollo puberal antes de los 10 años y otro 10% después de los 12 años y medio) y para los niños la edad media de inicio del desarrollo de los genitales externos sería 12.5 años (un 10% presentaría el desarrollo antes de los 11 años y medio y otro 10% después de los 13 y medio)^{6,11}.

En un intento de abarcar esta gran variabilidad en la edad de inicio puberal observada en una misma población, la edad normal del inicio puberal se ha definido durante mucho tiempo en base a la edad media de aparición del estadio dos de Tanner (desarrollo mamario en niñas y desarrollo de los genitales externos) más dos desviaciones estándar

Introducción

Posteriormente a los estudios de Tanner⁹² aparecieron algunos estudios en la literatura que mostraban un avance progresivo en el tiempo de la edad promedio de aparición de la menarquia⁹³. En 1997, Herman-Giddens y colaboradores¹⁷ (estudio PROS) apuntaban hacia un posible avance en la edad de inicio normal del desarrollo puberal en niñas y la necesidad de redefinir los límites normales del desarrollo puberal. A partir de este artículo, en Estados Unidos, aparecieron múltiples estudios con la finalidad de conocer cuál es la edad normal del inicio puberal^{18-22,51,94-97}.

En el momento actual siguen existiendo discrepancias al respecto, y sigue siendo motivo de debate si se ha producido o no un avance de la edad del desarrollo puberal, sobretodo en niñas.

Del análisis de todos estos estudios podemos concluir que es muy difícil a partir de los resultados publicados en la literatura, inferir si existe o no una disminución de la edad de inicio puberal, por los diferentes métodos utilizados para definir el desarrollo puberal (edad de aparición del estadio mamario en niñas y del estadio 2 genital en niños, edad de aparición de la menarquia, edad del pico de crecimiento puberal en talla, entre otros). También dificulta poder concluir, diferencias existentes en los tamaños muestrales; las diferencias en el diseño (transversales o longitudinales); las diferencias en la metodología estadística (método estatus quo, edad reportada, análisis probit, etc.) existentes entre los diferentes estudios.

3) *Ritmos de maduración puberal*

Los primeros estudios sobre la pubertad tenían un diseño *transversal* y describían el promedio del desarrollo puberal por edades para una determinada población. Posteriormente, aparecieron estudios *longitudinales* que definieron mejor los límites de la variabilidad normal de diferentes variables antropométricas, y permitieron describir, a partir de muestras relativamente pequeñas, las características del desarrollo puberal y la evolución de las distintas variables^{4,5,7,98-100}. Algunos de estos estudios evidenciaron las grandes diferencias que pueden existir entre sujetos de una misma edad cronológica en cuanto al desarrollo puberal (maduradores tempranos y maduradores tardíos), lo que se traduce en diferencias antropométricas (peso, talla), de composición corporal (masa muscular y masa grasa) y de los estadios de Tanner, entre otras.

A partir de ese momento se introdujo el término de “*ritmos de maduración puberal*”⁴. Estos ritmos, se establecen en función de la edad a la que se produce el máximo crecimiento puberal en

Introducción

talla, tanto en niñas como en niños¹⁰¹, y en función de la edad de aparición de la menarquia en niñas¹⁰². No obstante, estos dos criterios de ritmo, únicamente pueden obtenerse al final del desarrollo puberal, de forma retrospectiva. Por este motivo no son útiles para asesorar el desarrollo puberal de forma prospectiva y ser utilizados en la práctica clínica diaria para un mejor asesoramiento del crecimiento y desarrollo de cualquier niño o niña.

El estudio de la pubertad según los diferentes ritmos madurativos ha puesto en evidencia diferencias en las características del desarrollo puberal, en la duración puberal¹⁰⁰, en la intensidad del pico de crecimiento en talla^{5,101,103} y en múltiples características del desarrollo físico y mental. El desarrollo puberal más temprano, presenta mayor riesgo de trastornos psicológicos y del comportamiento psicosocial¹⁰⁴⁻¹⁰⁶; mayor precocidad en sus relaciones sexuales¹⁰⁷; mayor riesgo de consumo de sustancias tóxicas como el tabaco, alcohol y drogas^{108,109} que el desarrollo puberal tardío. Estas diferencias notables entre ritmos de maduración puberal hacen necesario seguir profundizando en los factores que influyen en el desarrollo puberal, con el fin de poder realizar y personalizar un seguimiento más adecuado de estas niñas.

4) *Maduración sexual durante la pubertad*

Durante la infancia la secreción de GnRH queda inhibida por un sistema altamente sensible a la retroalimentación (*feed back*) negativa que ejercen los niveles de esteroides sexuales prepuberales en combinación con mecanismos inhibitorios cerebrales todavía desconocidos. El primer cambio hormonal que aparece en la pubertad es el incremento de la secreción nocturna pulsátil de la hormona luteinizante (LH) y la hormona folículo estimulante (FSH) por la hipófisis como respuesta a la secreción pulsátil de la GnRH en el hipotálamo¹¹⁰⁻¹²⁸.

La FSH estimula las células de Sertoli en el varón y el desarrollo folicular en las hembras y la producción de los receptores de la LH en las células de Leydig. La LH es importante para la regulación de la producción de esteroides por las células de Leydig testiculares¹²⁹ y por los folículos ováricos a través de los receptores de la LH^{130,131}. Los esteroides sexuales, junto con otras hormonas, contribuyen al crecimiento puberal¹³².

La regulación del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal y la edad a la que se produce el inicio puberal han sido ampliamente estudiados^{69,128,133-138} aunque siguen existiendo lagunas en su conocimiento¹³⁹.

Introducción

La maduración sexual secundaria, propia del fenómeno de la pubertad, puede ser objetivada en la exploración física, como ya hemos introducido anteriormente. Tanner y colaboradores³ desarrollaron unos estándares de referencia para valorar la maduración sexual que han sido, y son, ampliamente utilizados como referencia para determinar el grado de maduración puberal en la mayoría de estudios sobre pubertad. Según Tanner, la maduración puberal en niñas se caracteriza por el desarrollo mamario, el desarrollo del vello axilar y del vello púbico. Mientras que en niños comprende la maduración de los genitales externos, el desarrollo del vello axilar y púbico y un aumento del volumen testicular⁹².

- En un 95% de las niñas, la pubertad se inicia con la aparición del desarrollo mamario (telarquia) entre los 9 y 13 años de edad¹⁴⁰. La telarquia es seguida de la aparición del desarrollo del vello púbico y axilar. La edad de aparición de la menarquia (primera menstruación) es otra forma utilizada para valorar el desarrollo puberal, aunque se trata de un marcador tardío de la pubertad en la niña³ que en principio se correlacionó bien con la aparición del botón mamario³. En estudios posteriores, se ha cuestionado si está correlación entre la edad de aparición del desarrollo mamario y la edad de aparición de la menarquia puede no ser tan buena en determinadas circunstancias⁴⁸.

Se ha descrito que el tiempo medio que transcurre entre la aparición del desarrollo mamario y la aparición de la menarquia es de aproximadamente 2.3 años¹⁴⁰. La mayoría de niñas presentan la menarquia a una edad media de 13.5 ± 1.0 años¹⁴⁰, edades similares a las reportadas por otros estudios posteriores: 13.35 ± 1.14 años¹⁴¹; 13.46 (percentil 50)¹⁴²; 13.15 (percentil 50)¹⁴³; 13.4 ± 1.1 ¹⁴⁴.

- En un 95% de los niños el desarrollo puberal empieza con el crecimiento del volumen testicular entre los 9.5 y los 13.5 años de edad^{145,146}, seguido del desarrollo del vello púbico. En promedio, el intervalo de tiempo que transcurre entre el inicio del desarrollo genital y la adquisición de los caracteres sexuales adultos es de 3 años (un año por cada estadio genital).

La valoración de los caracteres sexuales secundarios puede, por tanto, darnos una valiosa información del estadio madurativo puberal. En la práctica clínica, teniendo en cuenta estas edades habituales, esta valoración es de gran utilidad para valorar el grado de desarrollo y

Introducción

desviación de la edad media normal, lo que permite discriminar los niños que se apartan de la normalidad y requieren estudios complementarios.

5) Crecimiento puberal en talla y duración puberal

Durante la pubertad a parte de los cambios en los caracteres sexuales descritos en el apartado anterior, también se produce un importante crecimiento en talla, que en promedio difiere entre niñas y niños.

5.1) Crecimiento puberal en talla

La talla prepuberal y la velocidad de crecimiento son similares en niños y niñas. El máximo crecimiento se produce en el primer año de vida y disminuye progresivamente hasta alcanzar la velocidad mínima justo antes del inicio del pico de crecimiento puberal. En promedio, un niño crece 25 cm durante el primer año, 12-13 en el segundo año y 5-6 cm anuales hasta la pubertad.

El pico de crecimiento puberal puede dividirse en tres fases: una primera, de mínimo crecimiento en la peripubertad, una segunda de crecimiento rápido llamada pico de crecimiento en talla y una tercera fase de disminución y cese del crecimiento por la fusión epifisaria^{123, 147}.

Las niñas realizan el pico de crecimiento coincidiendo con el inicio del desarrollo mamario^{140,144} mientras y lo iniciarían a partir de los 9 años de edad¹⁴⁷.

Los chicos lo realizan más tarde, a partir de los 11 años de edad¹⁴⁷ y cuando se encuentran en el estadio 3-4 de Tanner^{6,144} y el volumen testicular alcanza los 10 ml¹⁴⁶.

En las niñas la media de la velocidad de crecimiento en el momento del pico de crecimiento puberal sería de 9 cm / año a una edad media de 12 años de edad, con un crecimiento puberal medio 25 cm¹⁴⁰.

En niños, la media de la velocidad de crecimiento en el momento del pico puberal sería de 10.3 cm / año, una media de dos años más tarde que las niñas y con un crecimiento medio de 28 cm¹⁴⁶.

La mayor duración del crecimiento prepuberal en combinación con un mayor pico de velocidad de crecimiento que se produce en los niños produce una diferencia media de 13 cm en la talla adulta entre niños y niñas.

Desde el punto de vista clínico, estas medias de edad de inicio del pico puberal, de velocidad máxima de crecimiento y incremento puberal en talla, han sido ampliamente utilizadas en la

Introducción

clínica para asesorar el crecimiento puberal en talla en base a estos valores considerados normales.

5.2) Duración puberal

Otro aspecto que ha suscitado interés es el estudio de la duración de la pubertad normal, tanto en el niño como en la niña. Los criterios empleados han sido distintos, a veces en función del sexo, y otras en función del planteamiento original del estudio.

En las niñas, la duración puberal se ha definido retrospectivamente de dos formas:

- 1) Como la duración del periodo transcurrido entre el inicio del pico de crecimiento en talla y la aparición de la menarquia^{141,148,149} y,
- 2) Como la duración del periodo transcurrido entre la aparición del desarrollo mamario y la menarquia^{100,140,141,150}.

En la –Tabla 1– mostramos los datos de duración de la pubertad reportados por tres estudios, calculada como el periodo transcurrido entre el inicio del pico de crecimiento y la aparición de la menarquia. Parece existir una relación inversa muy clara entre la edad del pico de crecimiento en talla y la duración puberal: dos de los estudios^{148,149} describen que la duración de este periodo es mayor cuanto más temprano es el pico de crecimiento puberal, sin embargo el tercero¹⁴¹, contradice estos resultados.

Introducción

Tabla 1. Duración puberal analizando el periodo de tiempo que transcurre desde el pico de crecimiento puberal en talla y la edad de la menarquia según diferentes estudios.

Referencia	Edad pico crecimiento (años)	Duración puberal (años) (n)	
Lindgren G, 1978¹⁴⁸	10.7	1.6 ± 0.8	(79)
	12.0	1.2 ± 0.7	(204)
	13.5	0.7 ± 0.9	(50)
	Todas	1.6 ± 0.8	(333)
Billewicz WZ, 1981¹⁴⁹	<11	1.6 ± 0.8	(93)
	11-12	1.3 ± 0.7	(216)
	12-13	1.2 ± 0.7	(222)
	Todas	1.2 ± 0.7	(690)
Buckler JHM, 1990¹⁴¹	10.7	1.1 ± 0.5	(20)
	12.0	1.3 ± 0.6	(58)
	13.4	1.1 ± 0.4	(20)
	Todas	1.2 ± 0.6	(98)

En segundo lugar, si analizamos la duración puberal como el tiempo transcurrido entre la aparición del desarrollo mamario y la edad de la menarquia –Tabla 2–, observamos que los cuatro^{100,140,141,150} estudios que hemos analizado muestran medias similares. Además, Martí-Henneberg y colaboradores¹⁰⁰ demostraron una correlación negativa entre el inicio puberal y la aparición de la menarquia de -0.62 ($p < 0.001$).

Tabla 2. Tiempo que transcurre entre la aparición del desarrollo mamario (S2) y la edad de la menarquia según los datos de los estudios originales.

Referencia	Edad S2-edad menarquia (años) (n)
Marshall WA, 1969¹⁴⁰	2.3 ± 1.0 (59)
Onat T, 1974¹⁵⁰	2.1 ± 0.8 (65)
Buckler JHM, 1990¹⁴¹	2.2 ± 0.7 (85)
Martí-Henneberg C, 1997¹⁰⁰	1.9 ± 0.1 (166)

Introducción

En niños, básicamente, se ha analizado la duración puberal en función del pico de crecimiento y se han obtenido resultados similares¹⁴¹.

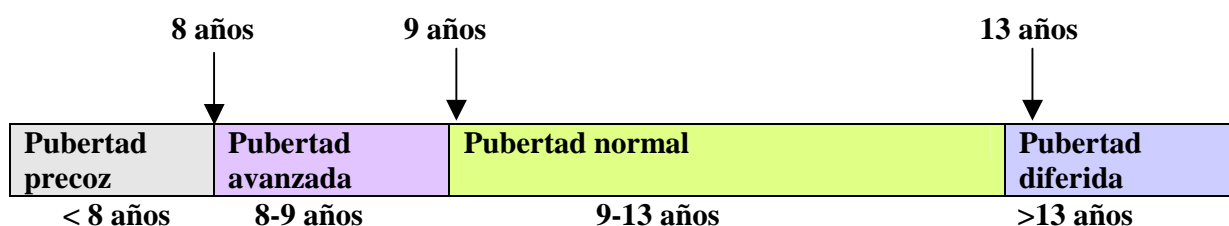
En la práctica clínica, estos resultados se han utilizado a modo informativo, principalmente en niñas, para conocer cuanto tiempo tardará en presentar la menarquia una niña una vez realizado el pico de crecimiento en talla.

6) Pubertad avanzada en niñas

6.1) Definición

La pubertad avanzada es una situación clínica muy frecuente en las niñas. Se considera pubertad avanzada cuando el inicio puberal se produce a la edad media poblacional de aparición del inicio del desarrollo mamario menos dos desviaciones estándar. Se establece el término de pubertad avanzada para un inicio puberal a los 8 años y el término de pubertad precoz para un inicio puberal anterior a los 8 años^{123,151-154} –Gráfico 1–.

Gráfico 1. Edad del desarrollo puberal en niñas (Stanhope R, 1989¹⁵¹).



Se han atribuido una serie de efectos secundarios a la maduración sexual avanzada, principalmente en niñas¹⁵⁵. Estos efectos adversos irían desde la pérdida de talla final¹⁵⁶ hasta consecuencias negativas para la salud. Entre éstas últimas destacan un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares y obesidad¹⁵⁷⁻¹⁵⁹, mayor incidencia de psicopatología^{106,160,161} y resultados controvertidos sobre su asociación al cáncer de mama¹⁶²⁻¹⁶⁵.

Uno de los efectos deletéreos detectado inicialmente y al que se le dio gran importancia es la afectación de la talla final. En 1961 Thamdrup¹⁶⁶ publicó un estudio sobre pubertad precoz, con unas tallas finales de 151.3 ± 8.8 cm. En 1968, apareció publicado el estudio de Sigurjonsdottir y

Introducción

colaboradores¹⁶⁷, que aportó datos de niños y niñas (visitados entre 1936 y 1966) con el diagnóstico de pubertad precoz sin tratamiento. La edad de inicio puberal en este estudio iba desde algunos meses a menos de 8 años de edad. Los autores concluyen que cuanto más temprana es la edad de inicio puberal, menor es la talla alcanzada en la edad adulta, con una talla media de 153.5 cm (135.8-171.5). En 1974, Werder y colaboradores¹⁶⁸ reportan una talla final promedio de 154.0 ± 8.5 cm, 7.8 cm por debajo de la talla diana (161.8 cm). A partir de estos estudios, se asegura que un adelanto de la edad de inicio puberal produce una disminución de la talla final.

6.2) Tratamientos farmacológicos de la pubertad precoz

A partir de estos resultados, se inicia una nueva etapa en el estudio de la pubertad precoz con intervención mediante tratamientos farmacológicos. El tratamiento se administró tanto a niñas con pubertad precoz verdadera (edad de inicio puberal anterior a los 8 años) como a niñas con pubertad avanzada (edad de inicio puberal entre 8 y 9 años), siendo la edad media de las niñas tratadas variable, desde 3.9 ± 2.1 años¹⁶⁹ a 8.5 ± 0.6 años¹⁷⁰.

El principal objetivo del tratamiento de la pubertad avanzada es la supresión del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal y de la secreción de esteroides¹⁷¹. Dependiendo de los efectos hormonales, los objetivos a corto plazo del tratamiento se pueden dividir en dos:

- En primer lugar frenar el desarrollo puberal avanzado con la finalidad de prevenir la aparición de la menarquia a una edad temprana y,
- En segundo lugar, normalizar la velocidad de crecimiento y enlentecer la maduración ósea.

A largo plazo, se intenta favorecer un correcto desarrollo psicosocial, la conservación o mejoría de la talla adulta en los rangos de la población general y en los rangos de la talla diana, así como la adquisición de unas correctas proporciones corporales y un capital de masa ósea adecuado.

a) Progestágenos

En el tratamiento de la pubertad precoz los primeros agentes farmacológicos utilizados fueron los progestágenos, entre ellos la ciproterona acetato y la medroxiprogesterona acetato.

Introducción

Por lo que se refiere al primer objetivo del tratamiento, frenan los signos y síntomas de la pubertad precoz, con regresión del desarrollo mamario^{172,173} e incluso disminuyen el tamaño uterino¹⁷². Sin embargo, no son útiles a la hora de producir un enlentecimiento de la maduración ósea^{172,174-177}.

Los primeros estudios publicados ya apuntaban a una serie de posibles efectos secundarios. Fonzo y colaboradores¹⁷⁸ describen un aumento de la secreción de prolactina con el tratamiento con ciproterona acetato. Otros autores coinciden al describir un efecto supresor de la función adrenal^{174,179-182}, y posteriormente se ha descrito un posible efecto hepatotóxico mucho más grave posiblemente mayor largo plazo¹⁸²⁻¹⁸⁴.

b) Análogos de la GnRH

Los objetivos del tratamiento con análogos de la GnRH serían los mismos que pretendían el tratamiento con progestágenos: en primer lugar, frenar la maduración sexual; y en segundo lugar, intentar mejorar el pronóstico de talla final que está comprometido en el caso de la pubertad precoz.

Los primeros estudios valoraron el efecto del tratamiento a corto plazo –Tabla 3– y principalmente demuestran una supresión del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal. Los autores describen una supresión y disminución de la LH y la FSH hasta valores prepuberales^{199,192,201,196,205,203,200}, una disminución de los esteroides^{186,190,191,202,206}, una regresión de los caracteres sexuales secundarios^{187,188,189,207} y de los genitales internos^{185,208,156,194,209} y en los casos en los que habían presentado la menarquia una desaparición de los ciclos menstruales^{197,198,204,210}.

Algunos de estos autores valoran el efecto del tratamiento con análogos sobre la velocidad de crecimiento, y concluyen que el tratamiento produce una disminución de dicha velocidad hasta valores prepuberales¹⁸⁵⁻¹⁹⁶.

En otros casos, se analiza el efecto sobre la maduración ósea y la talla predicha. En la mayoría de los estudios se describe un enlentecimiento en la maduración ósea con el tratamiento^{185,190-193,195,197-200} y con ello una mejoría en la predicción de talla al compararla con la talla predicha antes de instaurar dicho tratamiento^{186,187,189-192,197,201-203}. Sólo un estudio concluye que con el tratamiento no se modifica la talla predicha²⁰⁴.

Introducción

Tabla 3. Efectos del tratamiento con análogos de la GnRH sobre el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal, descritos en diferentes estudios.

Referencias	
Supresión de las gonadotropinas	¹⁹⁹ Pescovitz OH, 1986; ¹⁹² Mansfield MJ, 1988; ²⁰¹ Low LC, 1989; ¹⁹⁶ Oostdijk W, 1990; ²⁰⁵ Sklar CA, 1991; ²⁰³ Clemons RD, 1993; ²⁰⁰ Partsch CJ, 1998
Supresión de los esteroides	¹⁸⁶ Boepple PA, 1986; ¹⁹⁰ Rappaport R, 1987; ¹⁹¹ Kappy MS, 1988; ²⁰² Hummelink R, 1992; ²⁰⁶ Marcondes JA, 1993
Regresión caracteres sexuales secundarios	¹⁸⁷ Comite F, 1986; ¹⁸⁸ Roger M, 1986; ¹⁸⁹ Bourguignon JP, 1987; ²⁰⁷ Neely EK, 1992
Regresión de los genitales internos	¹⁸⁵ Styne DM, 1985; ²⁰⁸ Hall DA, 1986; ¹⁵⁶ Chaussain JL, 1988; ¹⁹⁴ Couprie C, 1989; ²⁰⁹ Jensen AM, 1998
Desaparición de la menstruación	¹⁹⁷ Mansfield MJ, 1983; ¹⁹⁸ Luder AS, 1984; ²⁰⁴ Parker KL, 1989; ²¹⁰ Swaenepoel C, 1991

Introducción

El posible efecto frenador que el tratamiento ejerce sobre la hormona del crecimiento también ha sido motivo de estudio. En la –Tabla 4– se muestran los principales resultados obtenidos en algunas de las investigaciones que lo analizan.

El tratamiento produce una disminución de la velocidad de crecimiento, según Sklar y colaboradores, independiente de los cambios en la secreción nocturna de hormona del crecimiento (GH) y de los niveles del factor de crecimiento-I del tipo de la insulina²⁰⁵ (IGF-I). Sin embargo, DiMartino-Nardi y colaboradores²¹³ describen una disminución en los niveles nocturnos de GH consecuencia de una disminución en la amplitud de sus pulsos nocturnos de GH aunque no describen modificaciones en los niveles de proteína transportadora de la hormona del crecimiento (GHBP) con el tratamiento.

Estudios a más largo plazo, se basan en el segundo objetivo del tratamiento farmacológico de la pubertad precoz y se basan en el posible efecto beneficioso de dicho tratamiento sobre la talla final de estos casos clínicos, en base a los cambios en la maduración ósea y en consecuencia en la talla predicha. Diversos estudios describen una mejoría en la predicción de la talla adulta con el tratamiento –Tabla 5–.

Al observar dichos cambios en la predicción de la talla adulta esta mejoría puede variar de los 3 cm a 10 cm^{187,202,207,215-218}.

Introducción

Tabla 4. Efectos del tratamiento con análogos de la GnRH sobre el eje de la hormona del crecimiento.

Referencia	Efectos del tratamiento con análogos
DiMartino-Nardi J, 1991²¹¹	Disminuye la velocidad de crecimiento No produce cambios en la somatomedina-C ni en la dehidroepiandrosterona Disminuye los niveles de GH
Sklar CA, 1991²⁰⁵	No produce cambios en la secreción nocturna de GH ni en los niveles de IGF-I
Kobayashi Y, 1994²¹²	Disminuye la excreción urinaria de GH Disminuye los niveles de IGF-I
DiMartino-Nardi J, 1994²¹³	Disminuye los niveles nocturnos de GH No modifica los niveles de GHBP
Verrotti A, 1997²¹⁴	No produce cambios significativos en IGF-I IGFBP-3 aumenta significativamente el primer año de tratamiento y disminuye significativamente en el segundo año de tratamiento

Introducción

Tabla 5. Cambios en la talla adulta predicha (TAP) con el tratamiento con análogos de la GnRH.

	TAP antes tratamiento (cm)	Talla adulta predicha con diferentes años de tratamiento (cm)			
		1 año	2 años	3 años	4 años
Comite F, 1986¹⁸⁷	156.4 ± 2.0	162.3 ± 2.3	163.4 ± 2.4	-	-
Hummelink R, 1992²⁰²	158.0 ± 12.2	-	-	161.0 ± 7.5	-
Brauner R, 1992²¹⁵	152 ± 1.8	-	-	-	162.2 ± 1.2
Gomez F, 1996²¹⁷	153.1 ± 4.49	-	156.94 ± 5.0	160.7 ± 7.5	-
Oostdijk W, 1996²¹⁶	158.2 ± 7.4	-	-	163.9 ± 7.5	-

Introducción

Con los resultados vistos hasta el momento, el tratamiento de la pubertad precoz y avanzada con análogos de la GnRH hacía prever resultados muy esperanzadores. No sólo producía la supresión de la maduración puberal (supresión de las gonadotropinas y estradiol, regresión de los caracteres sexuales secundarios, regresión de los genitales internos) sino que también parecía modificarse el crecimiento en talla (disminución de la velocidad de crecimiento, enlentecimiento de la maduración ósea y mejoría en la talla predicha), objetivos no conseguidos con los tratamientos anteriores y con lo que se abría la esperanza de conseguir mejorar la talla final de estas niñas.

Posteriormente, aparecen publicados estudios que van más allá y analizan qué sucede después de finalizar este tratamiento. En 1988 Manasco y colaboradores²¹⁹ publicaron su estudio en el que describieron una evolución normal de la función gonadal una vez finalizado dicho tratamiento. Las publicaciones más recientes tampoco demuestran efectos secundarios importantes a medio/largo plazo. Después de la interrupción del tratamiento se produce la reactivación del desarrollo puberal con un aumento progresivo de las gonadotropinas; la progresión de los caracteres sexuales secundarios; un aumento de la velocidad de crecimiento y la aparición de la menarquia o la reaparición de los ciclos menstruales en todos los casos^{202,210,220-224}. El desarrollo posterior ovárico y uterino, a largo plazo, se produce con toda normalidad sin mayor incidencia de desarrollo de ovarios poliquísticos²⁰⁹. Tampoco muestran un efecto negativo del tratamiento con análogos sobre la densidad mineral ósea ni como causa o empeoramiento de la obesidad²²⁴.

Al retomar uno de los principales objetivos perseguidos al tratar las niñas con pubertad precoz y avanzada que era incrementar la talla final, con el paso de los años, las niñas con pubertad precoz que fueron tratadas fueron creciendo y alcanzaron su talla final. En la –[Tabla 6](#)– mostramos los datos de algunos estudios que realizaron un seguimiento suficientemente largo de estas niñas para obtener los valores de dicha talla final que la comparan con la talla predicha.

Introducción

Tabla 6. Talla adulta predicha (TAP) y talla final en niñas con pubertad precoz tratadas con análogos de la GnRH según algunos estudios.

Referencia	TAP pre-tratamiento	Talla final
Cacciari E, 1994 ²²²	156.7	162.5
Oostdijk W, 1996 ²¹⁶	158.2 ± 7.4	161.6 ± 7.0
Heger S, 1999 ²²⁴	154.9 ± 9.6	160.6 ± 8.0 (p<0.05)
Arrigo T, 1999 ²¹⁸	155.6 ± 7.0	158.4 ± 5.8
Partsch CJ, 2000 ²²⁵	154.9 ± 9.6	160.6 ± 8.0 (p<0.05)
Wacharasindhu S, 2001 ²²⁶	150.7 ± 1.0	153.1 ± 4.8 (p=NS)
Klein KO, 2001 ²²⁷	149.3 ± 9.6	163.7 ± 5.6
Bajpai A, 2002 ²²⁸	143.4 ± 8.3	149.8 ± 6.9 (p<0.001)

Vemos que en la mayoría de los casos la talla final es superior a la talla predicha antes de iniciar el tratamiento^{216,218 222,224-228}. Estos estudios sin embargo, están realizados únicamente en grupos de niñas con pubertad avanzada que reciben tratamiento y carecen de grupo control que permita conocer cuál es el crecimiento y la talla final de niñas con pubertad precoz sin tratamiento. Algunos autores para paliar esta limitación metodológica recurren a los referentes históricos de talla final de niñas con pubertad precoz sin tratamiento. Así, Carel y colaboradores²²⁹, describen una mejoría en el pronóstico de talla de 4.8 ± 5.8 cm con el tratamiento con análogos al compararlo con la talla predicha antes de dicho tratamiento, y una mejoría de 8.3 cm al compararlo con la talla de los referentes.

En los años 90 aparecen publicados los primeros estudios que comparan el crecimiento de las niñas tratadas y de niñas sin tratar. Sin embargo, cuando los analizamos en detalle, observamos que en la mayoría de ellos se apreciaban diferencias significativas entre ambos grupos en una o múltiples variables en el momento de inicio del estudio: edad, talla, edad ósea, talla predicha, talla diana o niveles hormonales^{217,230-235}.

Sólo en cuatro investigaciones se describen dos grupos (control y tratado) con características similares en el momento de inicio del estudio –Tabla 7–.

Introducción

Tabla 7. Talla final (TF) y talla diana (TD) para el grupo tratado y grupo control en diferentes estudios.

Referencia (n)	Talla final	Talla diana	*t-test TF-TD
Stasiowska B, 1994²³⁶			
Tratado (n=12)	157.3 ± 8.2	TF > TD + 1.7 cm	-
Control (n=10)	149.7 ± 5.5	TF > TD - 3.5 cm	-
β t-test	p<0.05		
Antoniazzi F, 1994²³⁷			
Tratado busarelina (n=15)	153.2 ± 5.0	155.5 ± 5.3	NS
Tratado triptorelina (n=15)	160.6 ± 5.7	157.6 ± 5.9	NS
Control (n=10)	149.6 ± 6.3	156.4 ± 1.3	0.004
β Anova	p<0.001	NS	
Cassio A, 1999¹⁷⁰			
Tratado (n=23)	158.1 ± 6.2	157.0 ± 5.2	NS
Control (n=23)	158.6 ± 6.0	158.5 ± 4.2	NS
β t-test	NS	NS	
Lazar L, 2002²³⁸			
Tratado (n=63)	157.2 ± 6.1	147.6 ± 4.8	NS
Control (n=63)	156.6 ± 5.7	157.9 ± 5.2	NS
β t-test	NS	NS	

* t test entre la talla final y la talla diana para cada grupo.

β t test o anova entre las tallas finales o tallas dianas para los grupos tratados y controles.

En dos de los estos estudios^{236,237}, las niñas con pubertad avanzada tratadas con análogos de la GnRH presentan una talla significativamente superior a las niñas con pubertad avanzada del grupo control; mientras que en los otros dos^{170,238} las tallas de las niñas del grupo tratado y grupo control son similares. Para conocer la relación que se establece entre la talla final de estas niñas y la talla diana, hemos realizado un t-test entre la talla final promedio de cada subgrupo de niñas y la talla diana promedio. En la mayoría de los casos, las niñas alcanzan una talla final de acuerdo con su potencial genético y sólo el grupo control del estudio de Antoniazzi y colaboradores²³⁷ alcanzaría una talla final por debajo de la talla diana.

A pesar de todo lo revisado hasta el momento, no debemos olvidar, que en ninguno de los estudios presentados o analizados, podemos hablar de verdadero ensayo clínico.

Introducción

Factores predictivos de la respuesta al tratamiento con análogos de la GnRH

Algunos autores han analizado si se producen variaciones en las tallas finales de las niñas tratadas con análogos de la GnRH, en base a una serie de variables, por la gran heterogeneidad en la respuesta encontrada entre las niñas de un mismo estudio. Han descrito los siguientes factores asociados:

a) **edad ósea al finalizar el tratamiento:**

Bertelloni y colaboradores concluyen que la talla final es mayor en aquellas niñas que finalizan el tratamiento a una edad ósea inferior o igual a 11.5 años respecto a la talla final de las niñas que lo finalizan a una edad ósea superior o igual a 12 años (163.7 ± 3.9 versus 156.5 ± 4.6 , $p < 0.02$)²³⁹. Estos resultados son confirmados por otros autores en publicaciones posteriores^{218, 227, 240}.

b) **edad de inicio del tratamiento:**

La talla final es mayor en aquellas niñas que inician el tratamiento antes de los 6 años de edad^{218, 225, 240} o antes de los 8 años²²⁷. Sin embargo Micillo y colaboradores²⁴¹ no encuentran diferencias entre la talla final de las niñas tratadas de forma más temprana y la de las niñas tratadas de forma más tardía y en ambos casos la talla final es comparable a la talla predicha y a la talla diana. Bajpai y colaboradores²²⁸ describen una mayor ganancia en talla en aquellas niñas tratadas antes de los 6 años respecto las niñas tratadas a edades posteriores (ganancia de 8.7 ± 1.6 cm versus 5.3 ± 8 cm, $p < 0.01$), a pesar que la talla final que consiguen es similar (148.7 ± 8.0 cm versus 150.2 ± 6.6 cm, $p = \text{NS}$).

c) **duración del tratamiento:**

Klein y colaboradores²²⁷ describen una correlación positiva entre la duración del tratamiento y la talla final y la talla final SDS (*standard deviation score*) ($p < 0.01$).

d) Los mismos autores²²⁷ muestran una correlación positiva entre la talla final y la **talla media de los progenitores**.

e) **talla predicha antes del tratamiento:** también correlacionada de forma positiva²²⁷.

f) y la **velocidad de crecimiento** durante el último año de tratamiento²²⁷ que también muestra la misma asociación.

Introducción

A partir de estos resultados, parece ser que obtendrían mayor beneficio sobre la talla aquellas niñas tratadas a una edad más temprana, con menos retraso en la instauración de dicho tratamiento, con una mayor duración del tratamiento y con una menor edad cronológica y edad ósea al inicio del tratamiento.

c) Tratamiento combinado con análogos de la GnRH y hormona del crecimiento

Algunos trabajos combinan el tratamiento con análogos de la GnRH y el tratamiento con hormona de crecimiento. Esta combinación produce una mejoría en la velocidad de crecimiento (que disminuye significativamente con el tratamiento exclusivo con análogos) así como una mejoría en la talla predicha^{242,243}.

En la –Tabla 8–, se muestran los resultados de un estudio²⁴³ que compara dos grupos de niñas con pubertad avanzada. En el primer grupo, las niñas son tratadas con análogos de la GnRH y hormona del crecimiento mientras que en el segundo grupo las niñas son tratadas únicamente con análogos.

Tabla 8. Comparación de un grupo de niñas tratadas con análogos y GH con un grupo de niñas tratadas únicamente con análogos (Pasquino AM, 2000²⁴³).

Variab les	Grupo I <i>(análogos + GH)</i>	Grupo II <i>(análogos)</i>
Edad ósea final tratamiento (años)	13.2 ± 0.2	13.0 ± 0.1
Talla predicha (TAP) inicio (cm)	152.7 ± 1.7	155.5 ± 1.9
Talla final (TF) (cm)	160.6 ± 1.3	157.1 ± 5.2
t-test TF-TAP	p<0.001	NS
TF-TAP (cm)	10 ± 2.9	6.1 ± 4.4
TF-Talla diana	Superior	NS

Introducción

Destacamos que el grupo de niñas tratado con análogos y hormona del crecimiento presenta una talla final superior a la talla predicha antes del tratamiento ($p < 0.001$) y superior a la talla diana que el grupo tratado sólo con análogos.

Estos resultados respaldarían, pues, el uso del tratamiento combinado con análogos de la GnRH y hormona del crecimiento en niñas con pubertad avanzada, ya que los beneficios observados en la talla final, son mayores en el caso de las niñas que reciben tratamiento combinado que en las niñas tratadas sólo con análogos de la GnRH.

d) Tratamiento con análogos de la GnRH y dosis bajas de estrógenos

En los últimos años, se ha analizado, otra combinación de tratamientos: el uso de análogos de la GnRH con dosis bajas de estrógenos²⁴⁴. Los investigadores afirman que durante el tratamiento con análogos de la GnRH se produce una disminución importante de la velocidad de crecimiento que en algunos casos, está por debajo de los valores normales. La hipótesis de partida es que una disminución tan importante de la velocidad de crecimiento es consecuencia de la supresión estrogénica que se produce con dicho tratamiento, por lo que suponen que la administración concomitante de estrógenos puede normalizarla.

Lampit y colaboradores²⁴⁴ realizan un estudio piloto, en el que comparan el crecimiento y la maduración ósea durante dos años de un grupo de niñas con pubertad precoz tratadas con análogos de la GnRH y 8 microgramos de estrógenos conjugados equinos ($n=13$) con el crecimiento y la maduración ósea de otro grupo tratadas únicamente con análogos de la GnRH ($n=13$). Concluyen que el tratamiento combinado es útil para mantener la velocidad de crecimiento, sin acelerar la maduración ósea o el desarrollo puberal.

6.3) Variante de pubertad avanzada: pubertad lentamente progresiva

A finales de los años 90s, y a partir de varios estudios, se define en un subgrupo de niñas, la **pubertad lentamente progresiva**. Parece ser que las niñas con esta variante del desarrollo puberal tienen buen pronóstico de talla final y mantienen su potencial de crecimiento sin necesidad de tratamiento^{239,245-247}.

La –Tabla 9– muestra los resultados más destacados de estos estudios en niñas con esta variante de desarrollo puberal.

Introducción

Tabla 9. Talla adulta predicha (TAP), talla final (TF) y talla diana (TD) en niñas con pubertad avanzada lentamente progresiva.

Referencia	TAP	TF	TD	t-test TF-TAP	t-test TF-TD
Ghirri P, 1997 ²⁴⁵	-	155.4 ± 2.8	159.3 ± 4.2	-	NS
Palmert MR, 1999 ²⁴⁶	-	165.5 ± 2.2	164.0 ± 1.1	-	NS
Bertelloni S, 1998 ²³⁹					
Tratado (n=21)	153.5 ± 7.2	158.9 ± 5.4	163.2 ± 6.2	p<0.001	p<0.005
Control (n=9)	163.1 ± 6.2	161.8 ± 4.6	161.0 ± 5.9	NS	NS
Lanes R, 2004 ²⁴⁷					
Tratado (n=16)	153.7 ± 1.2	160.9 ± 4.0	157.7 ± 4.2	p<0.001	p<0.05
Control (n=21)	164.1 ± 4.1	166.0 ± 6.0	-	NS	-

Introducción

Bertelloni y colaboradores²³⁹, compararon niñas con pubertad avanzada progresiva (con una talla adulta predicha inferior a la talla diana, 153.5 ± 7.2 versus 163.2 ± 6.2 cm) que recibían tratamiento con análogos de la GnRH y un grupo de niñas con pubertad avanzada lentamente progresiva (con una talla adulta predicha similar a la talla diana, 163.1 ± 6.2 versus 161.0 ± 5.9 cm) que no recibían ningún tratamiento. El grupo control alcanzó una talla final similar a la talla adulta predicha ($p=NS$) y similar a la talla diana ($p=NS$). El grupo de niñas tratadas con análogos alcanzó una talla final significativamente superior a la talla adulta predicha ($p<0.001$) pero significativamente inferior a su talla diana ($p<0.005$). Concluyeron que el tratamiento con análogos de la GnRH consigue mejorar la talla final en este grupo de niñas si la talla adulta predicha es menor a la talla diana y que las niñas con pubertad avanzada lentamente progresiva y con buen pronóstico de talla final alcanzan su potencial genético de crecimiento sin necesidad de ningún tratamiento farmacológico.

Lanes y colaboradores²⁴⁷, siguen los mismos criterios en su estudio posterior, y sólo realizan tratamiento en niñas con un mal pronóstico de talla adulta predicha y no tratan aquellas que presentan un buen pronóstico de talla adulta. La talla final del grupo tratado es superior a su talla diana ($p=0.035$) aunque significativamente inferior a la talla del grupo control ($p<0.006$).

De estos estudios se entreve que no todas las niñas con pubertad avanzada requieren tratamiento para conseguir una talla final similar a la talla diana. Existe una forma de pubertad avanzada denominada *pubertad lentamente progresiva*, en la que las niñas con un buen pronóstico de talla adulta consiguen una talla final normal sin realizar ningún tratamiento.

6.4) Actitud frente al tratamiento farmacológico de la pubertad precoz en la actualidad

- Los objetivos perseguidos con el tratamiento de la pubertad precoz están claramente definidos:
 - A corto plazo, conseguir la supresión del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal y la secreción de esteroides. Dependiendo de los efectos hormonales, el tratamiento pretende evitar la menarquia a una edad temprana y la actividad sexual precoz; detener o lograr la regresión de los caracteres sexuales adultos; normalizar la velocidad de crecimiento y conseguir la desaceleración de la maduración ósea.

Introducción

- A largo plazo, se intenta conseguir el bienestar psicosocial; conservar o mejorar el potencial de crecimiento y asegurar una talla adulta similar a la de la población normal y/o en los rangos de la talla diana; así como también la adquisición de unas proporciones corporales normales y la conservación y adquisición de una densidad mineral ósea normal.

- De los tratamientos utilizados, los progestágenos, ciproterona acetato y medroxiprogesterona acetato tienen un efecto insuficiente y variable en la supresión hormonal y poco efecto beneficioso sobre la talla final. Además poseen un elevado potencial de efectos secundarios. Los análogos de la GnRH y su combinación con hormona de crecimiento son, en este momento los tratamientos de elección en la pubertad precoz, ya que consiguen frenar el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal y todo parece indicar que tiene un efecto beneficioso sobre la talla final.

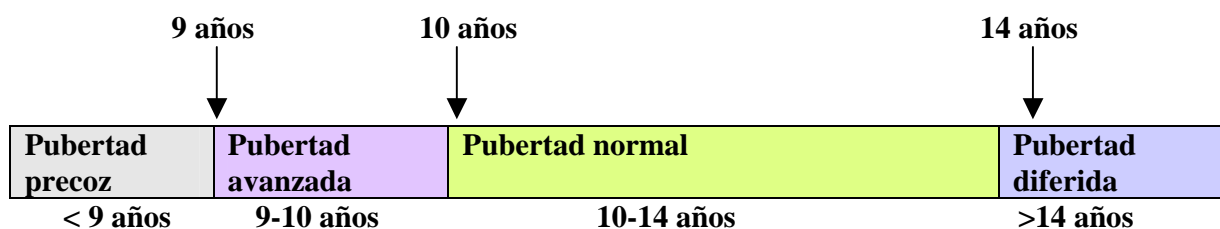
- Por todo lo anteriormente revisado, podemos concluir que no existe un consenso en la literatura con respecto a las indicaciones ni el tipo de tratamiento a utilizar en la pubertad precoz en niñas.

7) Pubertad diferida en niños

7.1) Definición

Los niños con inicio puberal a edades mayores 14 años también han sido estudiados, y englobados en lo que se denomina pubertad diferida. Se define la pubertad diferida cuando el inicio puberal se produce a la edad media del desarrollo de los genitales externos más dos desviaciones estándar, es decir cuando el inicio de la pubertad se produce a partir de los 14 años^{123,248} –Gráfico 2–.

Gráfico 2. Edad del desarrollo puberal en niños.



Introducción

La pubertad diferida es una consulta frecuente en endocrinología pediátrica. Se caracteriza por una historia familiar de retraso constitucional del desarrollo, una talla baja, un retraso en el desarrollo puberal y en la maduración ósea^{16,249-257}. Se le han atribuido una serie de efectos secundarios adversos, sobretodo a nivel psicológico, por la inmadurez sexual y la baja talla que la caracterizan. También se ha descrito una posible desproporción en los segmentos corporales²⁵⁸⁻²⁶⁰, con un segmento corporal superior disminuido, factor que comporta una disminución de la talla final²⁶¹. Tanto en los estudios con animales de experimentación²⁶² como con humanos^{263,264} se ha demostrado que en la pubertad diferida se produce una disminución en la mineralización ósea, posiblemente irreversible.

7.2) Tallas finales en la pubertad diferida sin tratamiento

En la literatura científica han ido apareciendo estudios de niños con pubertad diferida en los que no se realizó ningún tratamiento y en los que fue posible conocer cuál era la talla final, y la relación con la talla diana –[Tabla 10](#)–.

La talla de los progenitores está alrededor del percentil 50^{265,268-271,273}, o son en promedio más bajos^{258,265-267,272} en función del estudio.

Por lo que refiere a la talla final de los niños con pubertad diferida no tratados, en algunos estudios ésta es comparable a la talla diana^{265-269,271}; sin embargo, en otros son más bajos de lo que se esperaría por la talla de sus progenitores^{258,270,272,273}. La diferencia entre la talla final y la talla diana puede ser mínima^{265,267} aunque puede llegar hasta los 10 cm²⁷³.

Introducción

Tabla 10. Tallas finales (TF) de niños con pubertad diferida sin tratamiento en relación con la talla adulta predicha (TAP) y la talla diana (TD).

Referencia	Talla predicha (cm)	Talla final (cm)	t-test TAP-TF	Talla diana (cm)	Diferencia TF-TD	t-test TF-TD
Zachman M, 1987 ²⁶⁵		172.8 ± 7.5		172.5 ± 5.9	+0.2	
Wilson DM, 1988 ²⁶⁶		166.3 ± 6.3		167.3 ± 6.0	-3.60	p=0.007
Volta C, 1988 ²⁶⁷		168.7 ± 4.9		168.4 ± 4.9	0.3	NS
Bramswig JH, 1990 ²⁶⁸		170.4 ± 5.4		172.1	-1.7	
Crowne EC, 1990 ²⁵⁸	166.1 ± 4.6	164.1 ± 6.0	NS	170.6 ± 4.8	-6.5	p<0.001
von Kalckreuth G, 1991 ²⁶⁹		171.3 ± 5.3		173.9 ± 7.5	-2.6	
La Franchi S, 1991 ²⁷⁰		169.5 ± 4.5		174.6 ± 4.5	-5.1	
Sperlich M, 1995 ²⁷¹		171.3 ± 4.9		173.0 ± 4.2	-1.7	
Albanese A, 1995 ²⁷²		160.5 ± 6.7		169.5	-9.0	
Schroor EJ, 1995 ²⁷³		168.5 ± 7.0		178.3 ± 3.3	-9.8	

7.3) Tratamiento farmacológico de la pubertad diferida

A finales de los años 70s se publicaron los primeros estudios en que se analizaba el tratamiento en la pubertad diferida. Con ello se perseguían los siguientes objetivos:

- A corto plazo, el objetivo era acelerar el desarrollo puberal (desarrollo de las características sexuales secundarias), acelerar el crecimiento y mejorar la talla baja que caracteriza dicha situación clínica. También se buscaba acelerar el incremento puberal en peso (masa muscular y masa grasa) todo ello con el objetivo de mejorar la imagen corporal y la integración psicosocial de estos niños, para evitar los problemas psicológicos asociados a estas dos características¹⁰⁶. Incluso algunos investigadores, buscaban mejorar el rendimiento académico²⁷⁴.
- A largo plazo los objetivos eran alcanzar una talla final de acuerdo con su potencial genético de crecimiento, preservar la fertilidad, asegurar una correcta mineralización ósea, conseguir una armonía en las proporciones corporales y mejorar la autoestima y el éxito psicosocial, de los jóvenes varones con un inicio puberal diferido o a una edad muy tardía.

a) Oxandrolona

Uno de los primeros tratamientos utilizados en la pubertad diferida fue la oxandrolona. Se trata de un derivado de la testosterona no-aromatizable, con una actividad principalmente anabólica y una débil actividad androgénica. Dicho tratamiento no posee efectos adversos sobre el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal y los niveles basales de gonadotropinas y testosterona aumentan de forma normal un año después de acabar el tratamiento²⁷⁵. Además, el tratamiento produce un aumento de la velocidad de crecimiento²⁷⁶⁻²⁸¹. No se objetivaron efectos negativos sobre la maduración ósea²⁷⁷ y se observaron efectos androgénicos²⁸¹.

El efecto del tratamiento en niños con pubertad diferida con oxandrolona en relación con un grupo control –Tabla 11–, fue analizado de forma simultánea por otros estudios.

Introducción

Tabla 11. Efecto del tratamiento con oxandrolona en niños con pubertad diferida en relación con un grupo control según dos estudios publicados.

Referencia	Tratado	Placebo	t-test
Stanhope R, 1988 ²⁸²	n=8	n=8	
Velocidad crecimiento (cm/año)	9.6	5.2	p<0.02
IGF-I	Aumento significativo	No cambia	
Joss EE, 1989 ²⁸³	n=27	n=13	
Velocidad crecimiento (cm/año)	8.4	4.2	p<0.01
Maduración puberal	Más rápida		
Talla final (cm)	164.4 ± 5.2	164.7 ± 5.4	NS

El tratamiento con oxandrolona produce un aumento significativo en la velocidad de crecimiento (de 4.5 a 9.6 cm/año) que se mantiene igual en el grupo control (de 5.1 a 5.2 cm/año). Además, en el grupo tratado, se produce un aumento de la concentración de somatomedina-C y del IGF-I, mientras que en el grupo placebo no se produce ningún cambio²⁸².

Joss y colaboradores²⁸³, mostraron efectos del tratamiento similares sobre la velocidad de crecimiento, una evolución puberal más rápida en el grupo tratado y una talla final es similar en ambos grupos.

Wilson y colaboradores²⁸⁴, valoraron la evolución con el tratamiento de otros aspectos. Describieron una progresión de la pubertad, de la imagen corporal y de la competencia social similar en el grupo tratado con testosterona y el grupo control.

Podemos concluir, que el tratamiento con oxandrolona, aunque si produce diferencias significativas en el desarrollo entre el grupo tratado y el grupo control, no afecta forma negativa a la talla final.

b) Testosterona

Posteriormente, se empezó a utilizar la testosterona como alternativa terapéutica de la pubertad diferida. Los principales efectos del tratamiento con testosterona se muestran en la –Tabla 12–.

Introducción

Tabla 12. Principales efectos del tratamiento con testosterona en la pubertad diferida según diferentes estudios.

Efectos del tratamiento con testosterona en la pubertad diferida
Aumento de la velocidad de crecimiento (²⁸⁵ Rosenfield RG, 1982; ²⁸⁶ Richman RA, 1988; ²⁸⁷ Butler GE, 1992; ²⁸⁸ Gregory JW, 1992; ²⁸⁹ Buyukgebiz A, 1995; ²⁹⁰ Keenan BS, 1993; ²⁹¹ Soliman AT, 1995)
Aumento de la talla (²⁶⁶ Wilson DM, 1988; ²⁹¹ Soliman AT, 1995; ²⁹² Arslanian S, 1997; ²⁵¹ Adan L, 1994; ²⁹³ Saad RJ, 2001)
Aumento del índice del volumen testicular (²⁷⁷ Stanhope R, 1985; ²⁸⁶ Richman RA, 1988; ²⁸⁷ Butler GE, 1992; ²⁹¹ Soliman AT, 1995)
Aumento de la concentración de testosterona (²⁹⁰ Keenan BS, 1993; ²⁹¹ Soliman AT, 1995; ²⁵¹ Adan L, 1994)
No se producen cambios en la talla predicha o en la talla por la edad ósea SDS (²⁸⁶ Richman RA, 1988; ²⁸⁷ Butler GE, 1992; ²⁸⁹ Buyukgebiz A, 1995)
Aumento del peso y masa libre de grasa (²⁸⁸ Gregory JW, 1992; ²⁹² Arslanian S, 1997; ²⁵¹ Adan L, 1994; ²⁹³ Saad RJ, 2001)
Disminución de la masa grasa, el % de masa grasa, el colesterol, lipoproteínas y leptina (²⁹² Arslanian S, 1997; ²⁵¹ Adan L, 1994; ²⁹³ Saad RJ, 2001)
Aumento de los niveles de IGF-I (²⁹⁰ Keenan BS, 1993; ²⁵¹ Adan L, 1994)

Introducción

El tratamiento con testosterona produce una serie de cambios físicos objetivables: produce un aumento en la velocidad de crecimiento²⁸⁵⁻²⁹¹; de los niveles de IGF-I^{251,290} y de la talla^{251,266,291-293}; aumenta la concentración de testosterona^{251,290-291} y el índice del volumen testicular^{277,286-287,291}; cambios en el peso y composición corporal^{94,251,288,292,293} y no provoca cambios nocivos en la maduración ósea²⁸⁶⁻²⁸⁹, que presenta una evolución similar en ambos grupos.^{285,291}

Desde el punto de vista psicológico, se ha demostrado que el tratamiento con testosterona en la pubertad diferida ejerce efectos beneficiosos²⁶⁵. Se ha observado una mejoría en la imagen corporal similar en el grupo tratado y el grupo control; sin embargo, en el grupo tratado se produce un mayor aumento de la actividad escolar y extraescolar²⁸⁵. En el grupo tratado el 100% de los niños se muestran satisfechos con su crecimiento y aumento de la masa muscular, frente al 40% de niños del grupo control²⁹¹.

La talla final de estos niños, al igual como sucedía en las niñas con pubertad precoz y avanza, es motivo de diversas investigaciones. En la –Tabla 13–, mostramos los principales estudios resumidos que analizan los datos de talla final en niños con pubertad diferida tratados con testosterona y la comparan con la talla final de niños con pubertad diferida sin tratamiento.

Tabla 13. Efecto del tratamiento con testosterona sobre la talla final en niños con pubertad diferida en relación con un grupo control.

Referencia	Tratado	Control	t-test
Zachman M, 1987 ²⁶⁵	(n=19)	(n=22)	
Talla final (cm)	176.8 ± 8.0	172.8 ± 7.5	NS
Wilson DM, 1988 ²⁶⁶	(n=50)	(n=38)	
Talla final (cm)	171.2 ± 4.6	166.3 ± 6.37.5	p<0.0001
Arrigo T, 1996 ²⁹⁴	(n=22)	(n=27)	
Talla final (cm)	170.6 ± 4.1	168.0 ± 5.3	NS
Kelly BP, 2003 ²⁹⁵	(n=41)	(n=23)	
Talla final (cm)	168.9 ± 6.0	168.2 ± 3.5	NS

Introducción

Los resultados entre los estudios discrepan ligeramente. Zachman y colaboradores²⁶⁵ describen la adquisición de tallas finales similares ($p=NS$) en el grupo tratado y el grupo control. Posteriormente, Arrigo y colaboradores²⁹⁴, coinciden en este aspecto, a la vez que presentan una ganancia puberal en talla, una talla diana SDS, una talla final SDS y una talla adulta predicha similares ($p=NS$). En el grupo tratado únicamente se observa una mayor velocidad de crecimiento, sin que la maduración ósea se vea afectada de forma negativa.

Más recientemente, Kelly y colaboradores²⁹⁵ describen tallas finales similares entre el grupo control y el grupo tratado con testosterona, similares a la talla predicha e inferiores a la talla media de los progenitores, aunque de forma significativa sólo en el grupo control ($p>0.001$) Wilson y colaboradores²⁶⁶ no apoyan estos resultados y describen tallas finales significativamente mayores en el grupo tratado ($p<0.001$).

c) Inhibidores de la aromataasa

Últimamente han aparecido estudios que analizan un nuevo tratamiento: los inhibidores de la aromataasa. Del estudio del crecimiento en pacientes afectados de errores congénitos del metabolismo, se ha demostrado que en caso de mutación del gen que codifica el receptor estrogénico²⁹⁶ o que en caso de alteración del enzima P-450 aromataasa²⁹⁷ los sujetos continúan creciendo a la edad de 24 años y presentan una talla final muy alta (190 cm) y que en el segundo caso, la administración de estrógenos produce el cierre de las epífisis de crecimiento en 6 meses²⁹⁸. A partir de estos resultados, se ha postulado la base científica de la utilización de los inhibidores de la aromataasa: su utilización en niños con pubertad diferida inhibirá la síntesis de estrógenos y retrasará la maduración de los cartílagos de crecimiento con lo que al final se obtendrá una talla adulta superior.

En uno de los estudios, Wickman y colaboradores²⁹⁹ –Tabla 14– realizan el estudio comparativo de tres grupos de niños con pubertad diferida, el primero tratado con testosterona y placebo, el segundo tratado de forma combinada con testosterona y un inhibidor de la aromataasa (letrozole) y el tercero sin tratamiento.

Introducción

Tabla 14. Comparación de los efectos del tratamiento con testosterona + placebo, testosterona + inhibidores de la aromatasa en relación con un grupo control durante un periodo de 18 meses (Wickman S, 2001²⁹⁹).

	Testosterona + placebo	Testosterona + letrozole	Control
Avance maduración ósea	1.7 ± 0.9	0.9 ± 0.6	1.1 ± 0.8
17-β-estradiol	Aumento significativo	No aumenta	Aumento significativo

Observamos que la progresión de la edad ósea a los 18 meses de iniciado el tratamiento es inferior en el grupo de niños tratados con testosterona + letrozole, respecto al grupo control y al grupo tratado con testosterona + placebo, que presenta un avance de la maduración ósea mayor. Todo ello conlleva un aumento de la talla predicha en el grupo tratado con testosterona + letrozole de 5.1 ± 3.7 cm ($p=0.004$), mientras que no se modifica en los otros dos grupos.

Estos resultados apoyarían un posible aumento de la talla final en el grupo tratado con testosterona y letrozole, por un mayor retraso en la maduración ósea, aunque sería necesario el seguimiento de los niños hasta el momento de la talla final, para poder conocer si realmente se produce este aumento.

7.4) Actitud frente al tratamiento farmacológico de la pubertad diferida en la actualidad

- El efecto que la pubertad diferida ejerce sobre la talla final y las posibles desproporciones entre segmentos corporales en caso de no realizar ningún tratamiento, sigue siendo controvertido. La mayoría de estudios apuntan que, en la mayoría de los casos, los niños con pubertad diferida sin tratamiento alcanzan una talla final similar a la talla diana.

Introducción

- Las principales características clínicas que la definen son la talla baja y el retraso en la maduración de los caracteres sexuales. Ello conlleva múltiples problemas psicológicos en estos niños. El tratamiento farmacológico de la pubertad diferida tiene como objetivo mejorar estos dos aspectos y contribuir en el bienestar físico y psicológico de estos niños. Sin embargo, este tratamiento puede comportar, como posible efecto negativo, la aceleración de la maduración ósea y la consecuente disminución de la talla final.

- La oxandrolona es útil para acelerar el crecimiento en talla, ya que produce un aumento significativo de la velocidad de crecimiento sin afectar negativamente a la maduración ósea. Sin embargo, no es muy útil a la hora de producir una aceleración de la virilización, por su escasa actividad androgénica.

- El tratamiento con testosterona, produce un efecto positivo en ambos objetivos del tratamiento. Produce un aumento de la velocidad de crecimiento y acelera la maduración de los caracteres sexuales secundarios adultos. Si se utiliza a dosis no muy alta no afecta negativamente la talla final de forma negativa³⁰⁰.

- En estudios más recientes, se analiza el efecto del tratamiento combinado con testosterona y un inhibidor de la aromatasa que produce una mejoría en la talla adulta predicha²⁹⁹.

Tanto en niñas con pubertad precoz como en niños con pubertad diferida, recientemente se cuestiona si las edades planteadas históricamente como causantes de posible afectación de la talla son, efectivamente, situaciones patológicas.

No obstante, al disponer de los datos de una cohorte de jóvenes seguidos durante su desarrollo puberal, en los que se identificó la edad de inicio puberal, planteamos analizar los datos de estos estudios clínicos conjuntamente con los del estudio longitudinal. En nuestro trabajo no sólo se busca comparar la talla final, sino que se pretende describir e identificar los procesos biológicos básicos ligados al crecimiento puberal en talla en la situación ampliamente reconocida de normalidad, frente a las situaciones “patológicas” de inicio puberal temprano en niñas y tardío en niños, al límite de la normalidad.

.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
DINÀMICA DEL PROCESO DE DESARROLLO Y CRECIMIENTO A EDADES DE INICIO PUBERAL NORMALES, TEMPRANA EN NIÑAS Y TARDÍA EN NIÑOS.
Maria Dolores Llop Viñolas
ISBN: 978-84-690-7598-2 / DL: T.1408-2007

Hipótesis y Objetivos

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
DINÀMICA DEL PROCESO DE DESARROLLO Y CRECIMIENTO A EDADES DE INICIO PUBERAL NORMALES, TEMPRANA EN NIÑAS Y TARDÍA EN NIÑOS.
Maria Dolores Llop Viñolas
ISBN: 978-84-690-7598-2 / DL: T.1408-2007

Hipótesis y Objetivos

HIPÓTESIS

Hipótesis general.

El inicio de la pubertad a diferentes edades consideradas normales, tanto en niñas como en niños, conlleva diferencias en el proceso biológico del crecimiento y el desarrollo puberal, que se equilibran y no tienen repercusiones sobre la talla final.

Hipótesis particulares

- El enlentecimiento del desarrollo puberal con el tratamiento hormonal con análogos de la GNRH en la pubertad avanzada en niñas no incrementa la talla final con respecto a un grupo control, ni tampoco en relación con niñas con edad de inicio puberal considerada “normal”.
- La aceleración del desarrollo puberal con el tratamiento hormonal en niños con pubertad diferida no disminuye la talla final con respecto a un grupo control, ni tampoco en relación con niños con edad de inicio puberal considerada “normal”.

OBJETIVOS

Objetivo general.

Identificar las características del crecimiento y desarrollo puberal en niños y niñas con diferentes edades de inicio puberal, incluyendo dos situaciones clínicas frecuentes, la pubertad avanzada en niñas y la pubertad diferida en niños, y conocer si existe equilibrio en las diferencias observadas en el proceso del crecimiento y desarrollo puberal, con el fin de proponer unos límites de normalidad para la edad de inicio puberal.

Objetivos particulares.

- 1) Describir el proceso biológico del crecimiento y desarrollo puberal en niñas con diferente edad de inicio puberal (10, 11, 12 y 13 años) consideradas tradicionalmente normales.

Hipótesis y Objetivos

- 2) Describir el proceso biológico del crecimiento y desarrollo puberal en niñas con edad de inicio puberal a los 8 años, llamado pubertad avanzada, y describir los efectos del tratamiento farmacológico habitual en esta situación clínica frente a un grupo control.

- 3) Comparar el proceso biológico del crecimiento y desarrollo puberal en niñas con un inicio puberal considerado tradicionalmente normal y en niñas con pubertad avanzada. Demostrar que la pubertad avanzada, situación relativamente frecuente en la clínica, no tiene repercusiones en la talla final, aunque sí en el proceso de crecimiento y desarrollo puberal.

- 4) Describir el proceso biológico del crecimiento y desarrollo puberal en niños con diferente edad de inicio puberal (11, 12, 13 y 14 años) consideradas tradicionalmente normales.

- 5) Describir el proceso biológico del crecimiento y desarrollo puberal en niños con edad de inicio puberal a los 14 años, llamado pubertad diferida, y describir los efectos del tratamiento farmacológico habitual en esta situación clínica frente a un grupo control.

- 6) Comparar el proceso biológico del crecimiento y desarrollo puberal en niños con un inicio puberal considerado tradicionalmente normal y en niños con pubertad diferida. Demostrar que la pubertad diferida, situación relativamente frecuente en la clínica, no tiene repercusiones en la talla final, aunque sí en el proceso de crecimiento y desarrollo puberal.

Material y Métodos

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
DINÀMICA DEL PROCESO DE DESARROLLO Y CRECIMIENTO A EDADES DE INICIO PUBERAL NORMALES, TEMPRANA EN NIÑAS Y TARDÍA EN NIÑOS.
Maria Dolores Llop Viñolas
ISBN: 978-84-690-7598-2 / DL: T.1408-2007

MATERIAL Y MÉTODOS

El siguiente apartado de material y métodos, está dividido en cuatro apartados, que describen la metodología utilizada en los 4 estudios.

- 1) Desarrollo puberal en una cohorte de niñas con inicio puberal a edades consideradas normales.
- 2) Tratamiento de la pubertad avanzada en niñas en relación con un grupo control.
- 3) Desarrollo puberal en niños con inicio puberal a edades consideradas normales.
- 4) Tratamiento de la pubertad diferida en una cohorte de niños en relación con un grupo control.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
DINÀMICA DEL PROCESO DE DESARROLLO Y CRECIMIENTO A EDADES DE INICIO PUBERAL NORMALES, TEMPRANA EN NIÑAS Y TARDÍA EN NIÑOS.
Maria Dolores Llop Viñolas
ISBN: 978-84-690-7598-2 / DL: T.1408-2007

1) Desarrollo puberal en una cohorte de niñas con inicio puberal a edades consideradas normales

1.1) Diseño del estudio

Se diseñó un estudio descriptivo longitudinal observacional y prospectivo, con la finalidad de describir la variabilidad en el desarrollo puberal en una población representativa de nuestra población.

La población de estudio estaba constituida inicialmente por todas las niñas escolarizadas, nacidas en Reus durante el primer semestre de 1977 y en el momento del inicio del estudio tenían 10 años. Fueron identificadas a partir del censo de la ciudad de Reus de 1981 (86.000 habitantes, en aquel momento) y la muestra de estudio correspondía a todas las niñas nacidas en ese semestre, por lo que puede considerarse una muestra representativa.

Para ser incluidas debían ser niñas aparentemente sanas y escolarizadas. En caso de defectos psíquicos o físicos o de enfermedades graves fueron excluidas.

La idea inicial del estudio era la de realizar un seguimiento longitudinal de una muestra representativa de niñas con inicio de la pubertad a edades consideradas como normales, con el fin de completar los escasos datos existentes en la literatura que abarcaran diferentes aspectos del desarrollo durante este periodo. El estudio se planteó desde una amplia perspectiva del desarrollo y pretendía analizar no sólo el crecimiento antropométrico (peso, talla, pliegues subcutáneos, perímetro braquial), sino también la adquisición de las capacidades físicas (test de Eurofit), psíquicas (pruebas de inteligencia, de psicopatología, de integración), y el rendimiento escolar, gracias a un trabajo multidisciplinario y al apoyo prestado por muchos centros educativos de Reus. También se tuvieron en cuenta: el lugar de procedencia de la familia; el nivel de instrucción y la profesión de los padres; la escuela a la que asistían; y las preferencias y aversiones alimentarias de estas niñas durante ese periodo.

En este trabajo únicamente valoraremos el crecimiento en talla y el desarrollo puberal.

1.2) Sujetos de estudio

A partir del censo de Reus se identificaron 289 niñas que cumplían los criterios de inclusión. Una niña fue excluida por ser deficiente mental.

1.3) Planificación del estudio

Tras la identificación de las niñas, y después de haber obtenido el consentimiento de los padres o tutores de las niñas, se programó una visita anual para cada niña, durante el mes de su cumpleaños. Así las niñas fueron visitadas a los 10, 11, 12, 13 y 14 años; y se volvieron a convocar a los 18 años.

En cada visita se planificaron las siguientes determinaciones:

- Datos personales (y familiares en la primera visita).
- Valoración antropométrica: peso, talla, pliegues del tejido adiposo subcutáneo, perímetro braquial.
- Valoración del estadio puberal mediante los estadios de Tanner.
- Valoración mediante interrogatorio la talla de los progenitores y en niñas la edad de la menarquia.

A los 18 años se realizaron las siguientes determinaciones antropométricas:

- Peso, talla, pliegues tejido adiposo subcutáneo, perímetro braquial.

1.4) Variables antropométricas

a) Variables evaluadas

En todas las niñas se realizaron de forma periódica las siguientes mediciones clínicas: peso, talla, perímetro braquial y pliegues grasos subcutáneos. A continuación se describen los procedimientos utilizados para su medición.

El **peso** (kg) se determinó sin ropa ni zapatos con una báscula fija estándar que se calibraba cada día antes de iniciarse las mediciones y cuya precisión era de 0.1 kg³⁰¹.

La **talla** (cm). Se midieron descalzas, en un tallímetro regulado fijo, con una precisión de 0.1 cm. Se vigilaba que estuvieran rectas, con los hombros, la espalda y los talones tocando el plano vertical posterior del tallímetro, para asegurar así su verticalidad. Los pies debían estar juntos, los hombros relajados y las manos con las palmas en dirección medial. El explorador debía imaginar la línea que unía el suelo de la órbita ocular con el conducto auditivo externo, y esta línea debía ser perpendicular al plano vertical. Se realizaba una pequeña presión de la mastoides, para obtener una posición óptima de la cabeza, así como la máxima extensión posible de la columna cervical manteniendo el plano de Frankfurt. La medición se tomaba con ayuda de un plano móvil, perpendicular a la vertical, que se colocaba sobre la cabeza. Se realizaban dos lecturas, y se calculaba la media de las dos mediciones como valor que se anotaba³⁰¹.

El **perímetro braquial** (cm) se valoró mediante una cinta métrica inextensible, sin ejercer presión, en el punto medio de la distancia entre el acromion y el olécranon del brazo no dominante, con el brazo en extensión y relajado, y con la palma de la mano en dirección medial. La medición se realizaba con una precisión de 0.1 cm³⁰².

Los **pliegues grasos subcutáneos** (mm): **bicipital, tricipital, subescapular y suprailíaco**. Su medición se realizaba mediante un lipocalibrador (Holtain Skinfold Caliper) de presión constante (10 g/mm²) con una escala entre 0 y 45 mm. La precisión de lectura era de 0.1 mm

Para su determinación se siguieron las normas establecidas³⁰³. Con una cinta métrica se medía la distancia entre el acromion y el olécranon del brazo no dominante. Se calculaba la mitad de tal distancia y en este punto y por la parte posterior se determinaba el pliegue tricipital, y por la parte anterior del brazo el pliegue bicipital. El subescapular se midió un centímetro por debajo de la parte inferior e interna de la escápula del brazo no dominante, con el lipocalibrador orientado 45 grados con respecto al eje longitudinal del cuerpo. El suprailíaco, se determinó en la línea media axilar por encima de la cresta ilíaca.

Se tomaba entre el índice y el pulgar el pliegue correspondiente y se hacía la lectura después de un tiempo de presión del lipocalibrador en cada medición que era de tres segundos. Se realizaron tres mediciones de cada pliegue, dejando unos segundos de descanso entre dos mediciones, para que la grasa subcutánea y la piel retornaran a su posición y expansión inicial, y se anotaba el valor medio.

b) Variables calculadas

A partir de estas medidas antropométricas se calcularon diferentes variables antropométricas así como diferentes variables relacionadas con el crecimiento y desarrollo puberal. A continuación describimos los métodos utilizados para su cálculo:

El **índice de masa corporal** (IMC o *body mass index* (kg/m^2)) a partir de la talla y el peso con la ecuación de Quetelet³⁰⁴:

$$\text{IMC} = \text{peso (kg)} / \text{talla (m)}^2.$$

El **área muscular del brazo** (AMB) se calculó según la fórmula³⁰⁵:

$$\text{AMB (mm}^2\text{)} = \{ \text{perímetro del brazo (mm)} - \pi \times \text{pliegue tricípital (mm)} \}^2 / 4 \times \pi.$$

Se calculó la **suma de los cuatro pliegues** (mm) como índice de adiposidad:

$$\begin{aligned} \text{Suma de cuatro pliegues (mm):} & \text{ tricípital (mm)} + \text{bicípital (mm)} + \text{subescapular (mm)} \\ & + \text{suprailíaco (mm)} \end{aligned}$$

A partir de las tallas de los progenitores se procedió al cálculo de la **talla diana** (o *target height*) mediante la ecuación de Tanner⁶:

$$\text{TD} = (\text{talla del padre} + \text{talla de la madre} + 13) / 2.$$

1.5) Cuestionarios aplicados por interrogatorio

Se evaluaron por cuestionario o medición directamente:

La **talla de los padres** y la **edad de la menarquia**, como variable evaluada de forma retrospectiva que se obtenía en cada visita (fecha: mes y año o estación en que habían presentado la primera menstruación).

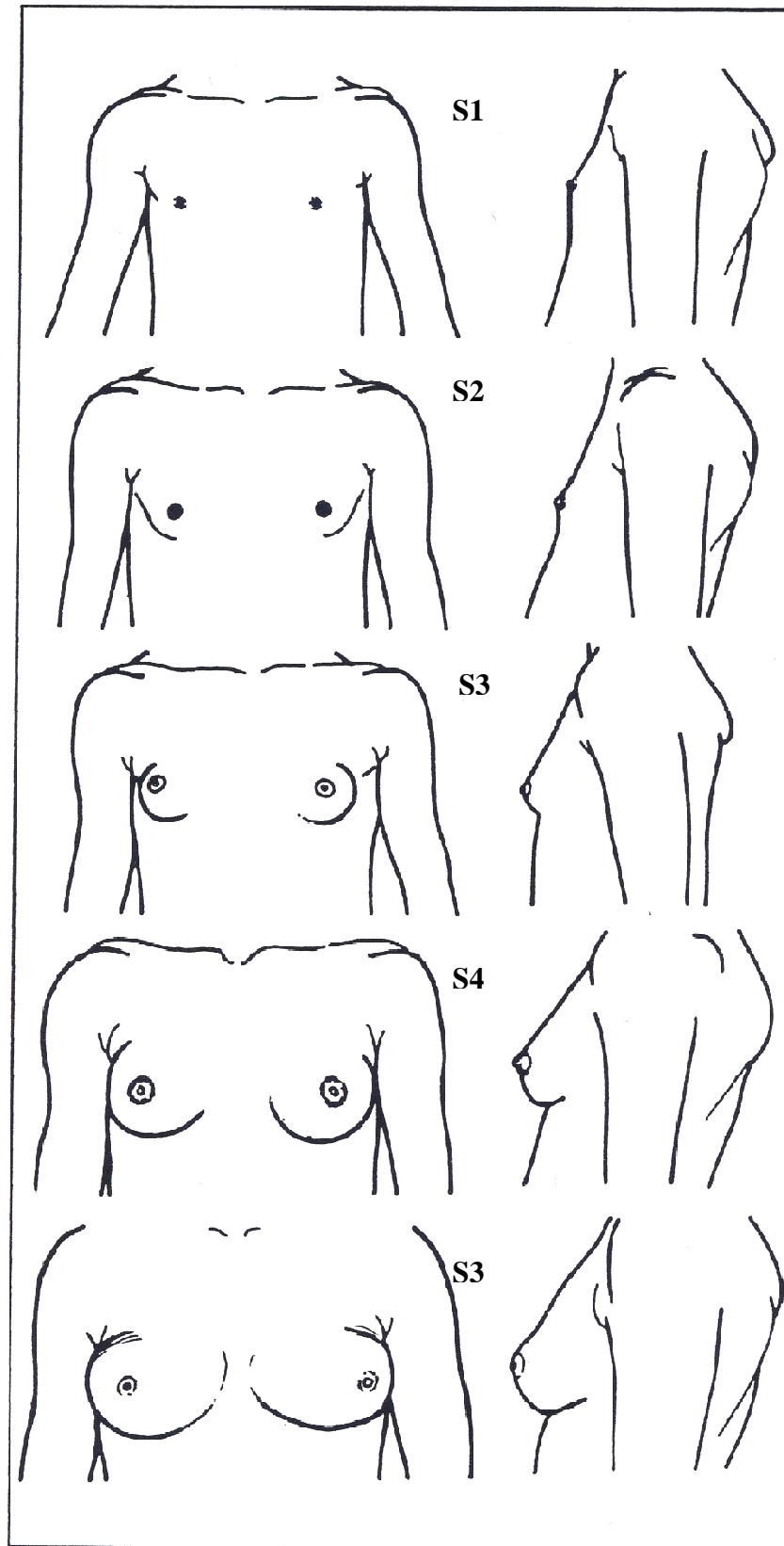
1.6) Valoración del estado puberal

a) Variables evaluadas

Los estadios puberales se estimaron según los estándares de Tanner y Whitehouse⁹²: desarrollo mamario, desarrollo púbico y axilar. A continuación se describen los criterios del desarrollo mamario en las niñas, incluyéndose unas imágenes simplificadas –**Gráfico 3**–, obtenidas a partir de las fotografías de Tanner³⁰⁶.

Material y Métodos: Estudio de niñas con inicio puberal normal

Gráfico 3. Estadio de Tanner para el desarrollo mamario en niñas³⁰⁶.



En la exploración física estos estadios corresponden a:

- **Estadio 1 (S1).** Prepuberal: únicamente elevación de la papila, desde el periodo neonatal hasta el inicio puberal.
- **Estadio 2 (S2).** Botón mamario: pequeña elevación del seno y de la papila. Aumento del diámetro de la aureola. Es el primer indicador del inicio puberal.
- **Estadio 3 (S3).** Mayor aumento y elevación del seno y areola, sin separación del contorno de ambos. Cambio de coloración de la areola.
- **Estadio 4 (S4).** Proyección de la areola y la papila formando un segundo montículo sobre el nivel del seno.
- **Estadio 5 (S5).** Estadio maduro: proyección de la papila únicamente, debido a la recesión de la areola al contorno general del pecho.

b) Variables calculadas

Se procedió a la identificación de la **edad de inicio puberal** (años). Se define como aquella edad en la que se producía el inicio puberal, definido por la aparición del estadio 2 del desarrollo mamario y por un aumento de la velocidad de crecimiento respecto al año anterior³⁰⁷⁻³⁰⁹. En función de esta edad de inicio puberal se constituyeron los siguientes grupos: inicio puberal a los 10, 11, 12 y 13 años.

La **talla al inicio puberal** (cm) era la talla que presentaban en el momento del inicio puberal definido por la aparición del estadio 2 del desarrollo mamario y por un aumento de la velocidad de crecimiento respecto al año anterior³⁰⁷⁻³⁰⁹.

La **talla final** (cm) correspondía a la talla observada en las gráficas de crecimiento individuales en el punto donde el incremento en talla era inferior a 1 cm /año. La edad en que se alcanzaba esta talla final se infería para cada niña de la curva de crecimiento y se llamaba **edad de adquisición de la talla final**.

Incremento puberal en talla (cm): se define como la diferencia entre la talla final y la talla en el momento del inicio puberal.

Duración puberal (años): se define como el tiempo transcurrido entre la edad en el momento de inicio puberal y la edad a la que se alcanza la talla final.

Tiempo hasta la menarquia (años), definido como el intervalo transcurrido entre la edad de aparición de la menarquia y la edad del inicio puberal.

1.7) Metodología estadística

Se realizaron los contrastes de normalidad de Kolmogrov-Smirnov y Shapiro-Wilk para conocer la distribución poblacional de las diferentes variables, con el fin de comprobar las condiciones de aplicabilidad de las diferentes pruebas.

Se realizó análisis de varianza (ANOVA) para comparar las medias de las variables (talla al inicio, incremento puberal en talla, duración puberal, edad de la menarquia, talla diana y talla final) entre los cuatro grupos con diferente edad de inicio puberal.

Se realizó el t-test para datos pareados, para comparar las tallas finales con las tallas diana, en cada subgrupo de diferente edad de inicio puberal.

Los resultados se expresan como la media \pm desviación estándar. En todos los casos valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el paquete estadístico SPSS 10.0 / Windows³¹⁰.

2) Tratamiento de niñas con pubertad avanzada en relación con un grupo control

2.1) Diseño del estudio

En el año 1987 se inició un ensayo clínico controlado no aleatorio con la finalidad de estudiar los efectos a largo plazo del tratamiento con análogos de la GnRH en niñas con pubertad avanzada en relación con un grupo control que no recibió tratamiento alguno pero sí seguimiento. El diseño del estudio pretendía ser lo suficientemente largo para obtener datos de la talla final en estas niñas.

El tratamiento consistía en la administración de análogos de la GnRH, triptorelina (d-tpr-6-GNRH; Decapeptil®) 3.75 mg/mes administrada de forma intramuscular por un periodo de un año.

Una vez confirmado el diagnóstico de pubertad avanzada y descartada otra patología, se procedía a explicar el estudio a los padres y los efectos beneficiosos y secundarios del tratamiento con análogos.

Dependiendo de la voluntad o no de los padres para realizar el tratamiento, las niñas pasaban a formar parte del grupo tratado en caso de aceptación del tratamiento o del grupo control en caso de negativa de los padres a la realización de dicho tratamiento. En todos los casos se obtuvo el consentimiento informado y se siguieron las normas éticas del hospital.

2.2) Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión eran niñas con pubertad avanzada definida por^{311,312}:

- La aparición del estadio mamario S2, a la edad media de 8 años (intervalo entre 7.5-8.5 años) y
- Un aumento de la velocidad de crecimiento (> 6 cm/año) y
- Avance de la edad ósea respecto a la edad cronológica igual o superior a 2 años y una relación edad ósea / edad cronológica mayor o igual a 1 en el año que sigue a S2.

Se acordaron los siguientes criterios de exclusión:

- Niñas con pubertad precoz anterior a los 7.5 años.
- Pubertad avanzada secundaria a lesiones del sistema nervioso central.
- Pubertad avanzada de origen gonadal o suprarrenal.
- Tratamientos hormonales previos.
- Abandono del estudio antes de la adquisición de la talla final.

2.3) Sujetos de estudio

La población diana estaría constituida por las niñas visitadas en la consulta de Endocrinología Pediátrica del Hospital Sant Joan de Reus remitidas por presentar pubertad precoz o pubertad avanzada –Gráfico 4 –parte I–.

En base a los estudios publicados se procedió al cálculo del tamaño muestral. El objetivo del estudio era analizar diferencias significativas en la talla final.

Comité y colaboradores¹⁸⁷ describieron un aumento de la talla predicha de 156.4 ± 2.0 cm antes del tratamiento a 163.4 ± 2.4 cm a los tres años de iniciado el tratamiento. A los 4 años el incremento de la talla predicha es de 5.5 cm. A partir de estos datos esperamos encontrar una diferencia en la talla final atribuible al tratamiento de 5.5 cm. Se calculó la **n** mínima necesaria en cada grupo de dos formas descritas en los subapartados siguientes:

A) Mediante el programa informático PC-Size (Gerard E. Dallall. 54 High Plain Road. Andover, MA 01810). Se desea comparar dos muestras independientes. Los cálculos del tamaño muestral se basaron en la estimación de la diferencia de la media que pretendíamos analizar. Escogimos una diferencia de 5.5 cm y con una desviación estándar grupal de 4 cm. Se realizó test de igualdad de medias con un nivel de significancia del 0.05. Un tamaño muestral de **10 individuos** por grupo nos da una probabilidad de 0.876 de poder rechazar la hipótesis nula de igualdad de medias.

B) Aplicamos también la siguiente fórmula:

$$N = 2 \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \sigma^2}{\Delta^2},$$

donde N es el tamaño muestral de cada grupo, σ es el valor estimado de la desviación estándar de la población, Δ es la mínima diferencia entre las medias que deseamos detectar (5.5) y Z_{α} y Z_{β} son valores constantes que dependen de que el contraste sea a una o dos colas, del nivel de significación y de la potencia deseados.

Los valores Z_{α} y Z_{β} se obtienen a partir de una tabla de percentiles de la distribución normal estándar. Si el nivel de significación que queremos utilizar es de 0.05 (5%) y el test es de dos colas, entonces $\alpha = 0.05$ y $Z_{\alpha} = 1.96$. Si la potencia que queremos obtener para nuestro test es de 0.9 (90%), entonces $\beta = 0.10$ y $Z_{\beta} = 1.28$. Con todo ello obtenemos un tamaño muestral de 11,10 que si redondeamos el resultado por exceso a fin de obtener un contraste lo mejor posible, obtenemos un **tamaño muestral de 12**.

A partir de estos dos cálculos encontramos que el tamaño muestral mínimo era similar y adoptamos el valor mayor que era de 12. Decidimos estudiar algunas niñas más con la previsión de la posible pérdida de algunas de ellas a lo largo del tiempo de realización del estudio.

Se identificaron 35 niñas con un inicio puberal entre los 7.5 y 8.5 años, y que fueron seguidas de los 6.5 ± 1.3 años hasta el momento de adquisición de la talla final (velocidad de crecimiento < 1 cm/año y epífisis completamente o casi fusionadas). Las niñas eran visitadas por su pediatra y remitidas a nuestra consulta cuando aparecían signos de desarrollo puberal lo que permitió disponer de datos de crecimiento prepuberal y de una mayor precisión a la hora de determinar el inicio puberal.

Después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, una niña fue descartada por el diagnóstico de hamartoma cerebral y dos más por abandonar el estudio antes de la adquisición de la talla final.

2.4) Planificación y cronograma del estudio

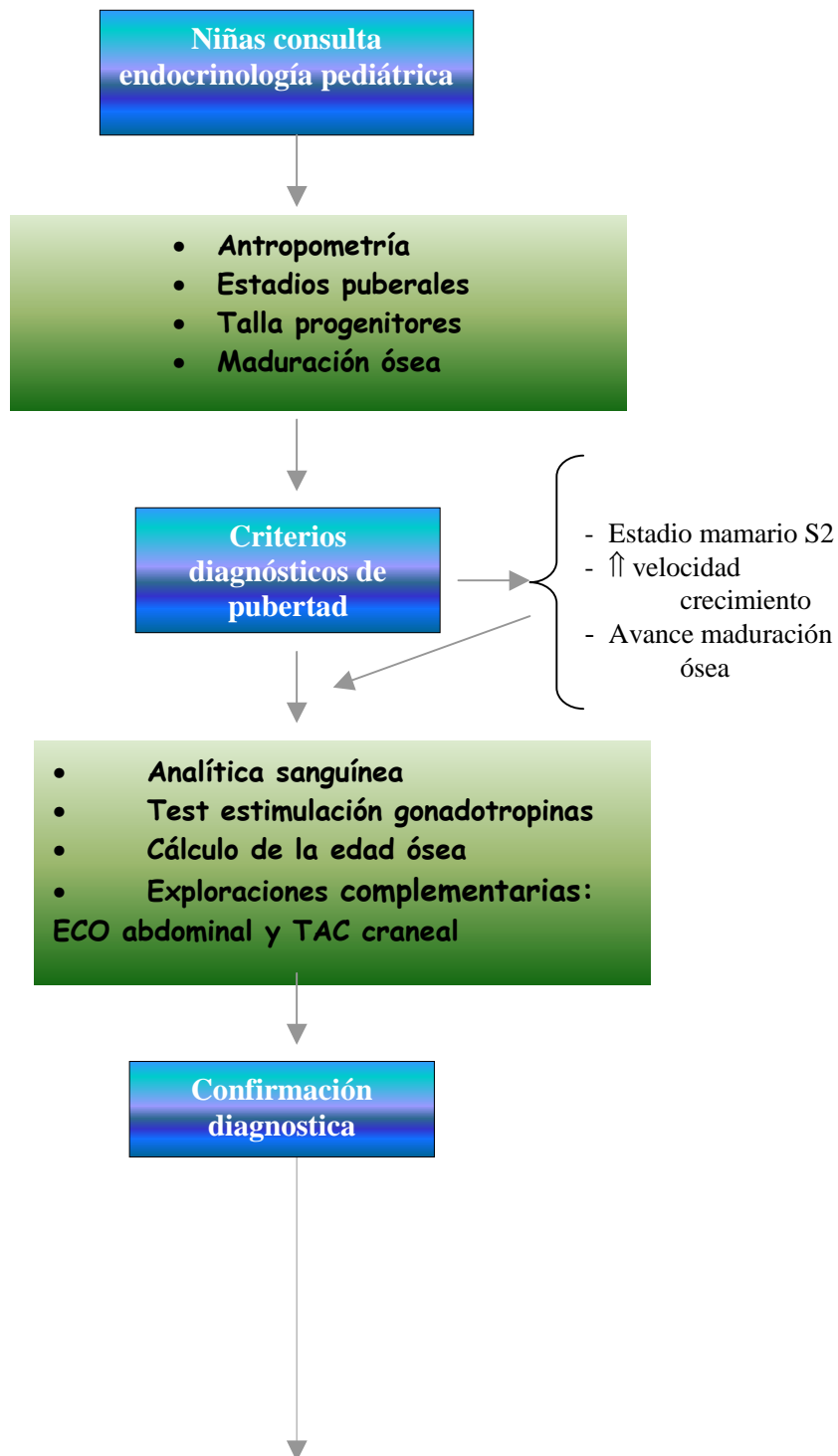
En la primera visita se realizaron las siguientes mediciones:

- Datos personales de las niñas, referentes al nacimiento y crecimiento previo, historia clínica, ingesta de fármacos.
- Antecedentes familiares referentes al desarrollo puberal.
- Valoración antropométrica: peso, talla, pliegues del tejido adiposo subcutáneo, perímetro braquial.
- Valoración del estadio puberal, mediante los estadios de Tanner.
- Valoración de la talla de los progenitores.

En caso de que la exploración física fuera orientativa de un posible inicio puberal –[Gráfico 4 – parte I](#)–, se procedió a su confirmación mediante:

- Analítica sanguínea basal: determinación de los valores de 17- β -estradiol, progesterona, dihidroepindostrenionasulfato y hormonas tiroideas.
- Test de estimulación de las gonadotropinas (test de Luforan). Se utilizaron los siguientes criterios: valores de LH < 5 U/l y FSH > LH indican una respuesta prepuberal. Valores de LH > 5 U/l y LH > FSH indican una respuesta puberal³¹³.
- Valoración de la edad ósea mediante evaluación de una radiografía de la mano no dominante.
- Ecografía abdominal para descartar una pubertad de origen suprarrenal o gonadal.
- TAC craneal para descartar lesiones del sistema nervioso central.

Gráfico 4 -parte I-. Esquema diagnóstico y cronograma del seguimiento de las niñas con pubertad avanzada.



Continúa en -Gráfico 4 -parte II-.

El planteamiento del seguimiento de estas niñas era diferente a lo largo del estudio –[Gráfico 4 – parte II](#)–.

- Durante el primer año se programó:

Visita al mes en el grupo tratado: valoración antropométrica y determinación hormonal para confirmar la supresión del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal con el tratamiento.

- Visitas cada 3 meses: a los 3, 6, 9 y 12 meses tanto en el grupo tratado como en el grupo control, en las que se realizaba:

- Valoración antropométrica: peso, talla, pliegues del tejido adiposo subcutáneo, perímetro del brazo.
- Valoración de los estadios puberales: desarrollo mamario, vello púbico y vello axilar.
- Valoración de la maduración ósea a los 6 y 12 meses en el grupo tratado y a los 12 meses desde el inicio puberal en el grupo control.

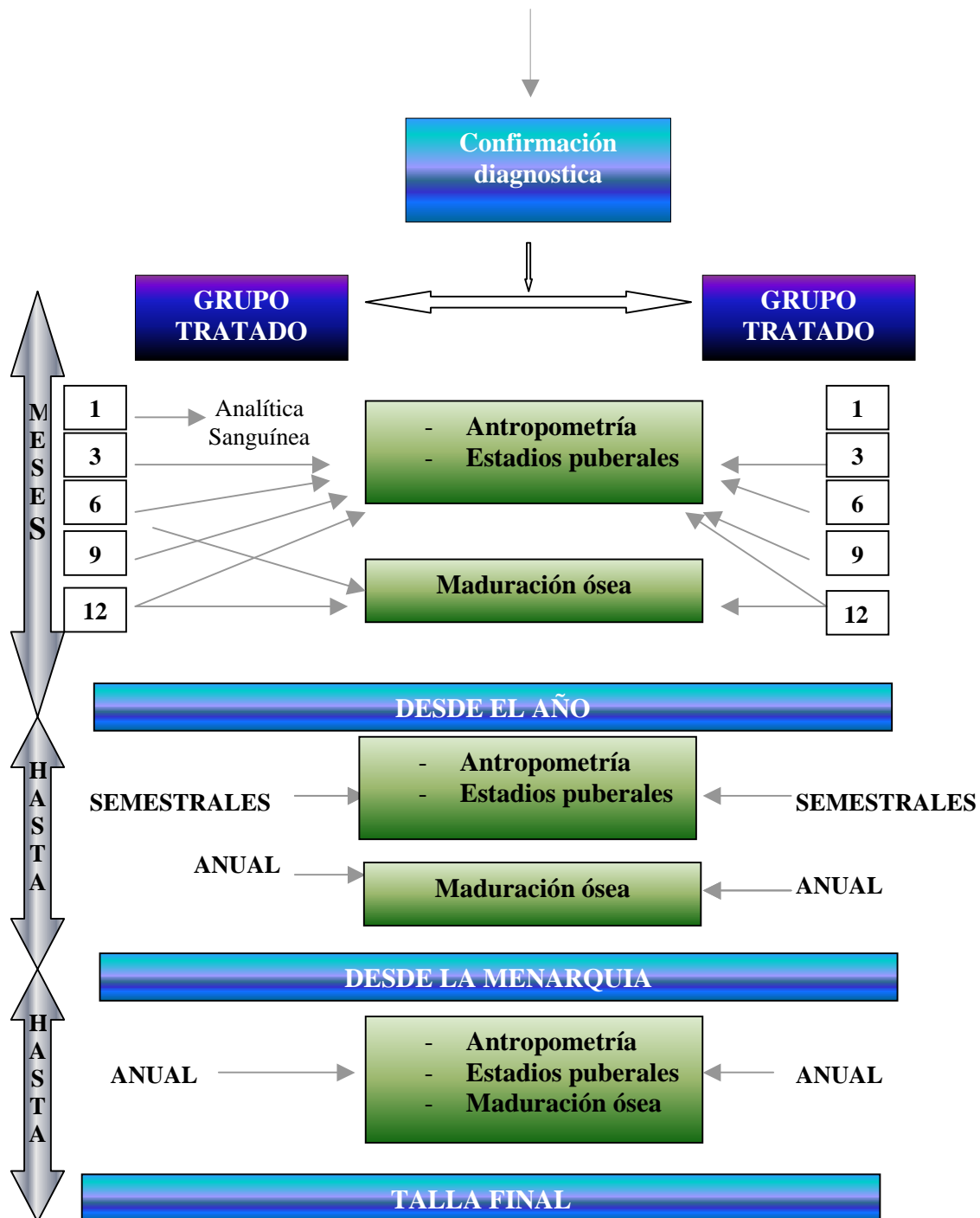
- Desde un año después del inicio puberal a la aparición de la menarquia se programaron en los dos grupos visitas cada 6 meses, en las que se realizaba:

- Valoración antropométrica: peso, talla, pliegues del tejido adiposo subcutáneo, perímetro del brazo.
- Valoración de los estadios puberales: desarrollo mamario, vello púbico y vello axilar.
- Valoración de la maduración ósea una vez al año.
- Pregunta sobre la fecha exacta de aparición de la menarquia.

- Desde la aparición de la menarquia hasta la adquisición de la talla final en todas las niñas se programaban visitas una vez al año, en las que se realizaba:

- Valoración antropométrica: peso, talla, pliegues del tejido adiposo subcutáneo, perímetro del brazo.
- Valoración de los estadios puberales: desarrollo mamario, vello púbico y vello axilar.
- Valoración de la maduración ósea una vez al año.

Gráfico 4 -parte II- Esquema diagnóstico y cronograma del seguimiento de las niñas con pubertad avanzada.



2.5) Variables antropométricas

a) Variables evaluadas

Para cada niña y en cada visita se realizaban las siguientes mediciones antropométricas: peso, talla, perímetro braquial y pliegues del tejido adiposo subcutáneo (bicipital, tricipital, subescapular y suprailíaco) y valoración de los estadios puberales, con los mismos criterios que los descritos en el Apartado 1.4 a) de Material y Métodos.

b) Variables calculadas

A partir de estas medidas antropométricas se calcularon siguiendo los mismos criterios que en el Apartado 1.4 b) de Material y Métodos, los diferentes índices o variables antropométricas: el índice de masa corporal, el área muscular del brazo, la suma de cuatro pliegues y la talla diana.

2.6) Variables analizadas por interrogatorio.

Se evaluó también por interrogatorio o medición directa la talla de los padres y la edad de aparición de la menarquía.

2.7) Valoración del estadio puberal

a) Variables evaluadas

Se estimaron los estadios puberal de Tanner según la metodología descrita en detalle en el Apartado 1.6 a) de Material y Métodos.

b) Variables calculadas

En el caso de las niñas con pubertad avanzada se procedió también al cálculo de la edad de inicio puberal, la talla al inicio puberal, la talla final y la edad de adquisición de dicha talla final, el incremento puberal en talla, la duración puberal y el tiempo hasta la menarquía siguiendo la misma metodología descrita en el Apartado 1.6 b) de Material y Métodos.

2.8) Otros variables

Maduración ósea. Se realizaba una radiografía de la mano no dominante y se valoraba la maduración ósea según un atlas³¹⁴. Se calculó la relación entre la edad ósea y la edad cronológica (edad ósea / edad cronológica).

Determinaciones hormonales. Se realizaron determinaciones plasmáticas de 17- β -estradiol, progesterona y testosterona LH y FSH al inicio del estudio por radioinmunoanálisis.

Se confirmó el inicio puberal mediante test de estimulación de la GnRH (Test de Luforan) en el que se valoraba la respuesta puberal de la LH y FSH, basal, a los 15 minutos, a los 30 minutos, a los 60 minutos y a los 90 minutos³¹⁵⁻³¹⁷.

2.9) Metodología estadística

Se realizaron los contrastes de normalidad de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk para conocer la distribución poblacional de las diferentes variables y para comprobar las condiciones de aplicabilidad de los diferentes tests estadísticos.

Entre los dos grupos de pubertad avanzada, grupo control y grupo tratamiento, se aplicó el test de la t de Student para datos no apareados, para comparar las medias de las diferentes variables cuantitativas.

Para analizar la variación de una misma variable cuantitativa entre dos años consecutivos, se utilizó el t-test para datos apareados.

Se utilizó la prueba de Chi cuadrado para la comparación de variables cualitativas entre los dos grupos.

Los resultados se expresan como la media \pm desviación estándar. En todos los casos valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el paquete estadístico SPSS 10.0 / Windows³¹⁰.

3) Desarrollo puberal en una cohorte de niños con inicio puberal a edades consideradas normales

3.1) Diseño del estudio

Se diseñó un estudio descriptivo longitudinal observacional y prospectivo, con la finalidad de describir la variabilidad en el desarrollo puberal en una población de niños representativa de nuestra población.

La idea inicial del estudio en el caso de los niños, es idéntica a la expresada en el Apartado 1.1 de Material y Métodos.

La población de estudio estaba constituida inicialmente por todos los niños escolarizados, nacidos en Reus durante el primer semestre de 1976 y que en el momento del inicio del estudio tuvieran 11 años. Fueron identificados a partir del censo de la ciudad de Reus de 1981 (86.000 habitantes, en aquel momento) y la muestra de estudio correspondía a todos los niños nacidos en ese semestre, por lo que puede considerarse una muestra representativa. Para ser incluidos en el estudio debían ser niños aparentemente sanos y estar escolarizados. En caso de defectos físicos o psíquicos o en caso de enfermedades graves se excluyeron del estudio.

3.2) Sujetos de estudio

A partir del censo de Reus se identificaron 376 niños diana que cumplían los criterios de inclusión. Acudieron a la primera visita 334 niños correspondiendo a una participación inicial del 88.8%. Según los criterios de inclusión y exclusión, dos niños fueron excluidos.

3.3) Planificación del estudio

Tras la identificación de los niños, y tras obtener el consentimiento de sus padres o sus tutores, se programó una visita anual para cada niño, durante el mes de su cumpleaños. Así los niños fueron visitados a los 11, 12, 13, 14 y 15 años; y se volvieron a convocar a los 18 y 20 años.

En cada visita se planificaron las siguientes determinaciones:

- Datos personales (y familiares en la primera visita).
- Valoración antropométrica: peso, talla, pliegues del tejido adiposo subcutáneo, perímetro braquial.
- Valoración del estadio puberal, mediante los estadios de Tanner.
- Determinación del índice del volumen testicular.

A los 18 años se valoraron únicamente los datos antropométricos:

- Peso, talla, pliegues del tejido adiposo subcutáneo y perímetro braquial.

A los 20 años, se midió la talla de algunos de los sujetos, mientras que en otros, simplemente se confirmaba telefónicamente.

3.4) Variables antropométricas

a) Variables evaluadas

En todos los niños se realizaron de forma periódica las siguientes mediciones clínicas: peso, talla, perímetro braquial y pliegues del tejido adiposo subcutáneo según la metodología descrita ampliamente en el Apartado 1.4 a) de Material y Métodos.

b) Variables calculadas

A partir de las mediciones antropométricas se procedió al cálculo de los siguientes índices antropométricos: el índice de masa corporal, el área muscular del brazo, la suma de cuatro pliegues así como la talla diana según la metodología descrita en el Apartado 1.4 b) de Material y Métodos.

3.5) Valoración estado puberal

a) Variables evaluadas

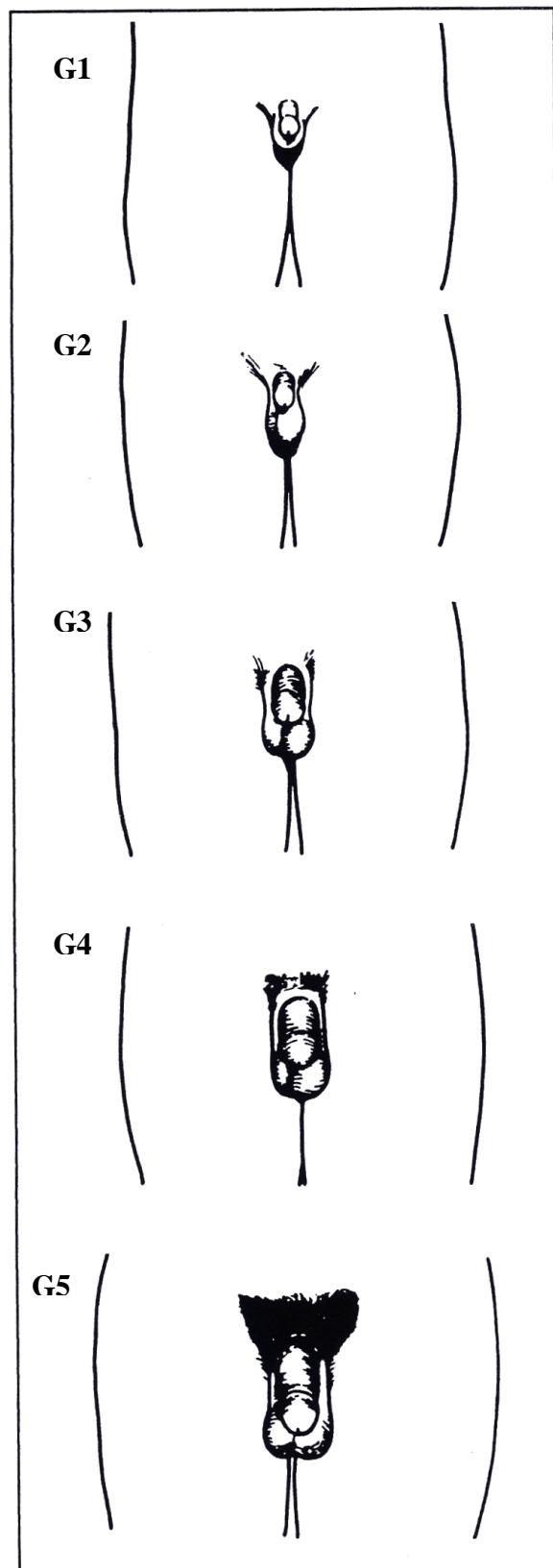
Los **estadios puberales** se estimaron según los estándares de Tanner y Whitehouse⁹²: desarrollo genital, desarrollo púbico y axilar. A continuación se describen los criterios del desarrollo genital en los niños, incluyéndose unas imágenes simplificadas –Gráfico 5–, obtenidas a partir de las fotografías de Tanner³⁰⁶.

En la práctica clínica, son identificables por:

- **Estadio 1 (G1).** Prepuberal: testes, escroto y pene, desde el nacimiento hasta el inicio puberal, aumentan globalmente en tamaño, pero no sufren cambios en su apariencia infantil.
- **Estadio 2 (G2).** Inicio puberal. Incremento del tamaño del escroto y testículos. La piel del escroto se enrojece un poco y cambia su textura. Puede no haber aumento del pene o un pequeño incremento de su tamaño.
- **Estadio 3 (G3).** El tamaño del pene aumenta, principalmente en longitud. Luego, también aumentan testes y escroto.
- **Estadio 4 (G4).** Aumento del tamaño del pene, con incremento de su ancho y desarrollo del glande. Mayores testes y escroto. La piel del escroto se oscurece.
- **Estadio 5 (G5).** Genitales con talla, forma y coloración adulta.

Se midieron además los **diámetros testiculares**. Se utilizaba un pie de rey de plástico (precisión de 0.1 cm), y se realizaba la medición de los diámetros mayor (Dmy) y diámetro menor (dmn) de ambos testículos (derecho e izquierdo respectivamente (d e I)³¹⁸.

Gráfico 5. Estadios puberales del desarrollo genital en niños³⁰⁶.



b) Variables calculadas

Se calculó además el **índice del volumen testicular** (cm²)³¹⁸. A partir de los diámetros mayor (Dmy) y diámetro menor (dmn) de ambos testículos, derecho e izquierdo respectivamente (d e I), se obtenía el índice del volumen testicular (IVT) mediante la fórmula siguiente:

$$\text{IVT} = \frac{1}{2} (\text{Dmyd} \times \text{dmnd}) + \frac{1}{2} (\text{DmyI} \times \text{dmnI})$$

La **edad de inicio puberal** (años), se define como la edad en que se produce el inicio puberal definido por la aparición del estadio 2 del desarrollo genital⁹² y un aumento de la velocidad de crecimiento con respecto al año anterior³⁰⁷⁻³⁰⁹.

La **talla al inicio puberal** (cm) era la talla que presentaban los niños en el momento del inicio puberal definido por la aparición del estadio 2 del desarrollo genital⁹² y un aumento de la velocidad de crecimiento en la curva de crecimiento³⁰⁷⁻³⁰⁹.

La **talla final** (cm) es la talla que presentaban los niños en el momento en que el incremento en talla era inferior a 2 cm /año. La edad en que se alcanza esta talla final se infería para cada niño de la curva de crecimiento y se llama **edad de adquisición de la talla final**.

Edad talla final (años) como la edad que presentaban los niños en el momento en que el incremento en talla era inferior a 2 cm /año.

El **incremento puberal en talla** (cm), se define como la diferencia entre la talla final y la talla en el momento del inicio puberal.

La **duración puberal** (años), se define como el tiempo transcurrido entre la edad en el momento de inicio puberal y la edad a la que se alcanza la talla final.

3.6) Metodología estadística

Se realizaron los contrastes de normalidad de Kolmogrov-Smirnov y Shapiro-Wilk para conocer la distribución poblacional de las diferentes variables, para comprobar las condiciones de aplicabilidad de los diferentes pruebas.

Se realizó análisis de varianza (ANOVA) para comparar las medias de las variables (talla al inicio, incremento puberal en talla, duración puberal, talla diana y talla final) entre los cuatro grupos de niños con diferente edad de inicio puberal.

Se realizó el t-test para datos pareados, para comparar las tallas finales con las tallas diana, en cada subgrupo de diferente edad de inicio puberal.

Los resultados se expresan como la media \pm error estándar. En todos los casos valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el paquete estadístico SPSS 10.0 / Windows³¹⁰.

4) Tratamiento de niños con pubertad diferida en relación con un grupo control

4.1) Diseño del estudio

En el año 1987 se inició también un estudio de niños con pubertad diferida. Se trata de un ensayo clínico controlado no aleatorio cuya finalidad era estudiar los efectos a corto, medio y largo plazo del tratamiento con testosterona en un grupo de niños con pubertad diferida en relación con un grupo control de niños con pubertad diferida que no recibieron tratamiento alguno, pero sí, seguimiento.

El tratamiento consistía en la administración mensual de testosterona, testosterona depot (50mg/mes), durante un período de 6 meses. Una vez confirmado el diagnóstico de pubertad diferida y descartada otra patología, se procedía a explicar el estudio a los padres y los efectos beneficiosos y los posibles efectos secundarios del tratamiento con testosterona. Dependiendo de la voluntad o no de los padres para realizar el tratamiento los niños pasaban a formar parte del grupo tratado en caso de aceptar el tratamiento, o del grupo control en caso de rechazarlo. En todos los casos se obtuvo el consentimiento informado y se siguieron las normas éticas del hospital.

4.2) Criterios de inclusión y exclusión

En este estudio, los criterios de inclusión eran niños con pubertad diferida definida por:

- No aparición del estadio G2 de Tanner a la edad de 14 años,
- Velocidad de crecimiento prepuberal (inferior o igual a 5 cm/año),
- Retraso de la edad ósea respecto a la edad cronológica superior o igual a 2 años,
- Índice del volumen testicular inferior a 5.0 ml,
- Valores hormonales prepuberales de testosterona y gonadotropinas prepuberales.

Se acordaron los siguientes criterios de exclusión:

- Pubertad diferida secundaria a enfermedades crónicas, hipogonadismo hipogonadotrófico o hipogonadismo hipergonadotrófico,
- Tratamientos hormonales previos,
- Abandono del estudio antes de la adquisición de la talla final.

4.3) Sujetos de estudio

La población diana está constituida por los niños visitados en la consulta de Endocrinología Pediátrica del Hospital Sant Joan de Reus remitidos por presentar pubertad diferida.

En base a los estudios publicados se procedió al cálculo del tamaño muestral. Se pretendía demostrar diferencias significativas en la talla final, de relevancia clínica suficiente para justificar el tratamiento y del orden similar al descrito en otros estudios. A partir de los datos del estudio reportados por Wilson y colaboradores²⁶⁶ esperábamos encontrar una diferencia mínima de 5 cm. Se calculó el tamaño muestral mínimo necesario en cada grupo de dos formas, descritas en los subapartados siguientes:

A) Mediante el programa informático PC-Size (Gerard E. Dallall. 54 High Plain Road. Andover, MA 01810). Se desea comparar dos muestras independientes. Los cálculos del tamaño muestral se basaron en la estimación de la diferencia de la media que pretendíamos analizar. Escogimos una diferencia 5.0 cm y con una desviación estándar grupal de 4.0 cm. Se realizó test de igualdad de medias con un nivel de significancia del 0.05. Un tamaño muestral de 12 individuos por grupo nos da una probabilidad de 0.876 de poder rechazar la hipótesis nula de igualdad de medias.

B) Aplicamos también la siguiente fórmula:

$$N = 2 \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \sigma^2}{\Delta^2},$$

donde N es el tamaño muestral de cada grupo, σ es el valor estimado de la desviación estándar de la población, Δ es la mínima diferencia entre las medias que deseamos detectar (5.0) y Z_{α} y Z_{β} son valores constantes que dependen de que el contraste sea a una o dos colas, del nivel de significación y de la potencia deseados.

Los valores Z_{α} y Z_{β} se obtienen a partir de una tabla de percentiles de la distribución normal estándar. Si el nivel de significación que queremos utilizar es de 0.05 (5%) y el test es de dos colas, entonces $\alpha = 0.05$ y $Z_{\alpha} = 1.96$. Si la potencia que queremos obtener para nuestro test es de 0.9 (90%), entonces $\beta = 0.10$ y $Z_{\beta} = 1.28$. Con todo ello obtenemos un tamaño muestral de 13.43 que si redondeamos el resultado por exceso a fin de obtener un contraste lo mejor posible, obtenemos un *tamaño muestral de 14*.

A partir de estos dos cálculos consideramos el tamaño muestral mínimo de 14 niños. Decidimos estudiar algunos niños más con la previsión de la posible pérdida de algunos de ellos a lo largo del tiempo de realización del estudio. Se identificaron 38 niños que a la edad de 14 años no habían iniciado de forma espontánea su pubertad.

4.4) Planificación del estudio

Los niños, acudían a la consulta de Endocrinología pediátrica. Se realizó un cronograma de seguimiento una vez diagnosticada la pubertad diferida –Gráfico 6–parte I–.

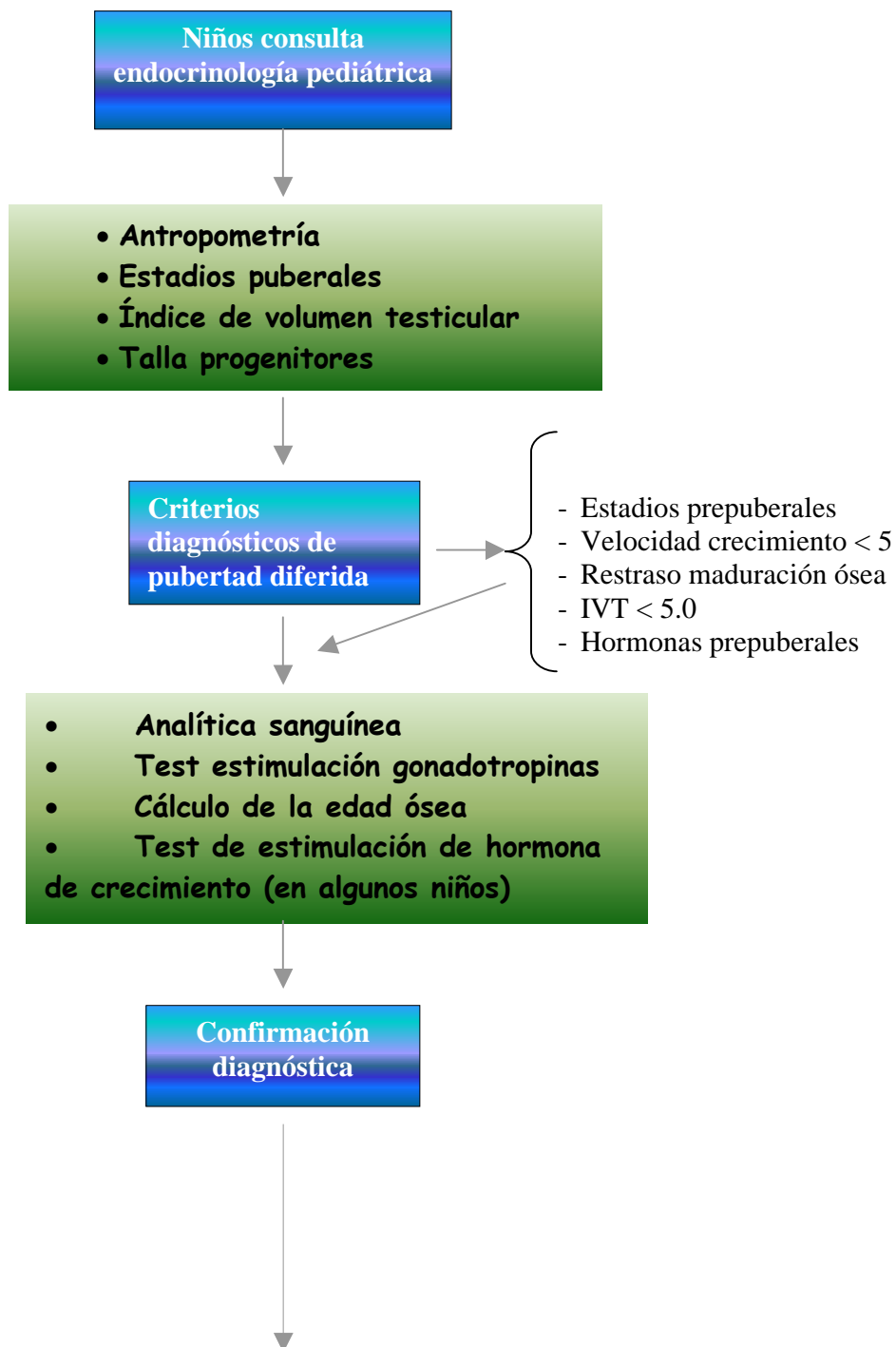
En la primera visita se realizaban las siguientes mediciones Gráfico 6–parte I:

- Datos personales: referentes al nacimiento y desarrollo, historia clínica, consumo de fármacos.
- Antecedentes familiares del desarrollo puberal.
- Valoración antropométrica: peso, talla, pliegues del tejido adiposo subcutáneo, perímetro braquial.
- Valoración del estadio puberal, mediante los estadios de Tanner: desarrollo genital, vello púbico y vello axilar.
- Valoración del índice de volumen testicular.
- Valoración de la talla de los progenitores.

En caso de que la exploración física orientara realmente hacía una posible pubertad diferida se realizaban las siguientes evaluaciones para confirmar el diagnóstico Gráfico 6–parte I:

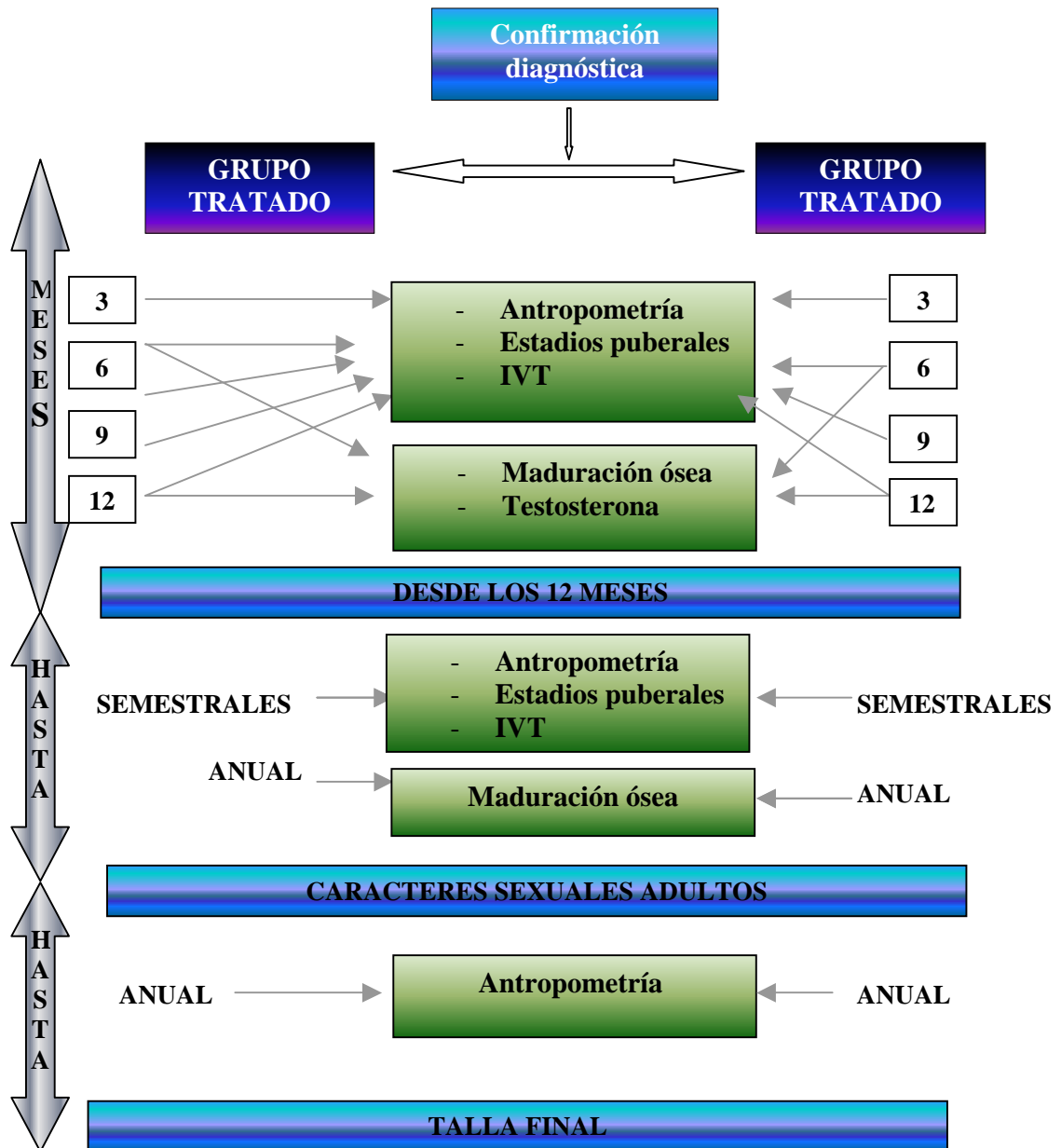
- Análisis sanguínea basal: determinación de los valores de testosterona y gonadotropinas para confirmar valores prepuberales y de las hormonas tiroideas.
- Test de estimulación de las gonadotropinas (test de Luforan), para confirmar una respuesta prepuberal.
- En los casos de duda se realizaba un test de estimulación de la hormona de crecimiento (test de clonidina o test de glucagón/propanolol).
- Valoración de la edad ósea mediante radiografía de la mano no dominante, para confirmar el retraso en la maduración ósea.

Gráfico 6 –parte I. Esquema diagnóstico y cronograma del seguimiento de los niños con pubertad diferida (continúa en página posterior).



Continúa en el [Gráfico 6 –parte II](#)

Gráfico 6 –parte II. Esquema diagnóstico y cronograma del seguimiento de los niños con pubertad diferida (continua de página anterior).



El seguimiento de los niños variaba a lo largo del estudio. En el –Gráfico 6–parte II– podemos ver la representación gráfica y a continuación la explicación escrita.

- Durante el primer año se programaron visitas cada 3 meses, en las que se realizaba:
 - Valoración antropométrica: peso, talla, pliegues del tejido adiposo subcutáneo, perímetro del brazo.
 - Valoración de los estadios puberales: desarrollo genital, vello púbico y vello axilar.
 - Valoración del índice del volumen testicular.
 - Valoración de la maduración ósea a los 6 y 12 meses.
 - Determinación de la testosterona plasmática a los 6 y 12 meses.

- Desde el año tras el diagnóstico y hasta la adquisición de unos caracteres sexuales propios del adulto se programaban visitas cada 6 meses, en las que se realizaba:
 - Valoración antropométrica: peso, talla, pliegues del tejido adiposo subcutáneo, perímetro del brazo.
 - Valoración de los estadios puberales: desarrollo de los genitales externos, del vello púbico y del vello axilar.
 - Valoración del índice de volumen testicular.
 - Valoración de la maduración ósea una vez al año.

- Desde la adquisición de los caracteres sexuales adultos y hasta la adquisición de la talla final se programaron visitas anuales en las que se realizaba:
 - Valoración antropométrica: peso, talla, pliegues del tejido adiposo subcutáneo, perímetro del brazo.
 - Valoración de la maduración ósea cuando se asumía que la talla final había sido adquirida.

4.5) Variables antropométricas

a) Variables evaluadas

En todos los casos se realizaban las siguientes mediciones antropométricas: peso, talla, perímetro braquial y pliegues del tejido adiposo subcutáneo siguiendo la metodología descrita en el Apartado 1.4 a) de Material y Métodos.

b) Variables calculadas

A partir de las medidas antropométricas evaluadas se procedió al cálculo de una serie de índices antropométricos: el índice de masa corporal, el área muscular del brazo y la suma de cuatro pliegues de la forma descrita en el Apartado 1.4 b) de Material y Métodos.

4.6) Valoración estado puberal

a) Variables evaluadas

Los estadios puberales y los diámetros testiculares se determinaron según la metodología descrita en el Apartado 3.5 a) de Material y Métodos.

b) Variables calculadas

Se calculó además el índice del volumen testicular según la metodología descrita en el Apartado 3.5 b) de Material y Métodos.

Se procedió al cálculo de las variables relacionadas con el proceso puberal de crecimiento, con los mismos criterios detallados en el Apartado 3.5 b) de Material y Métodos: edad y talla al inicio puberal, edad de adquisición de la talla final, talla final, duración y incremento puberal en talla.

Se procedió al cálculo de la talla diana según la metodología descrita en el Apartado 1.4 b) de Material y Métodos, y de la **talla media de los progenitores** según la fórmula³¹⁹:

$$\text{TMP} = (\text{talla del padre} + \text{talla de la madre}) / 2.$$

4.7) Otras variables

Maduración ósea.

Se realizaba una radiografía simple de la mano no dominante y se calculaba la edad ósea a partir de un atlas³¹⁴. Se calculó la relación entre la edad ósea y la edad cronológica (edad ósea / edad cronológica).

Determinaciones hormonales. En los niños con pubertad diferida se realizaron determinaciones plasmáticas de la testosterona en el momento de inicio del estudio.

Se realizó el test de estimulación de las gonadotropinas (test de Luforan) para valorar la respuesta prepuberal de la LH y FSH, basal, a los 15 minutos, a los 30 minutos, a los 60 minutos y a los 90 minutos. Este test permite realizar el diagnóstico diferencial entre la pubertad diferida y el déficit de gonadotropinas³²⁰.

En algunos niños, que presentaban una velocidad de crecimiento muy baja, se realizó el test de estimulación farmacológica de la GH (test de glucagón/propranolol o test de clonidina), para valorar si la respuesta de la hormona del crecimiento era o no normal.

4.8) Metodología estadística

Se realizaron los contrastes de normalidad de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk para conocer la distribución poblacional de las diferentes variables y para comprobar las condiciones de aplicabilidad de los diferentes tests estadísticos.

Entre los dos grupos de pubertad diferida, grupo control y grupo tratamiento, se aplicó el test de la t de Student para datos no apareados, para comparar las medias de las diferentes variables cuantitativas.

Para analizar la variación de una misma variable cuantitativa entre dos años consecutivos, se utilizó el t-test para datos apareados.

Se utilizó la prueba del Chi cuadrado para la comparación de variables cualitativas entre los dos grupos.

Los resultados se expresan como la media \pm desviación estándar. En todos los casos valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el paquete estadístico SPSS 10.0 / Windows³¹⁰.

Resultados

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
DINÀMICA DEL PROCESO DE DESARROLLO Y CRECIMIENTO A EDADES DE INICIO PUBERAL NORMALES, TEMPRANA EN NIÑAS Y TARDÍA EN NIÑOS.
Maria Dolores Llop Viñolas
ISBN: 978-84-690-7598-2 / DL: T.1408-2007

RESULTADOS

Hemos dividido los resultados en los siguientes apartados:

- 1) Proceso biológico del crecimiento y desarrollo puberal en niñas con inicio puberal entre los 10 y los 13 años.
- 2) Efectos del tratamiento farmacológico con análogos de la GNRH en niñas con pubertad avanzada en relación con un grupo control. Descripción del proceso biológico del crecimiento y desarrollo puberal en niñas con pubertad avanzada.
- 3) Comparación del proceso biológico del crecimiento y desarrollo puberal en niñas con inicio puberal entre los 10 y los 13 años y niñas con pubertad avanzada.
- 4) Proceso biológico del crecimiento y desarrollo puberal en niños con inicio puberal entre los 11 y los 14 años.
- 5) Efectos del tratamiento farmacológico con testosterona en un grupo de niños con pubertad diferida en relación con un grupo control. Descripción del proceso biológico del crecimiento y desarrollo puberal en niños con pubertad diferida.
- 6) Comparación del proceso biológico del crecimiento y desarrollo puberal en niños con inicio puberal entre los 11 y los 14 años y niños con pubertad diferida.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
DINÀMICA DEL PROCESO DE DESARROLLO Y CRECIMIENTO A EDADES DE INICIO PUBERAL NORMALES, TEMPRANA EN NIÑAS Y TARDÍA EN NIÑOS.
Maria Dolores Llop Viñolas
ISBN: 978-84-690-7598-2 / DL: T.1408-2007

1) Proceso biológico del crecimiento y desarrollo puberal en niñas con inicio puberal entre los 10 y 13 años

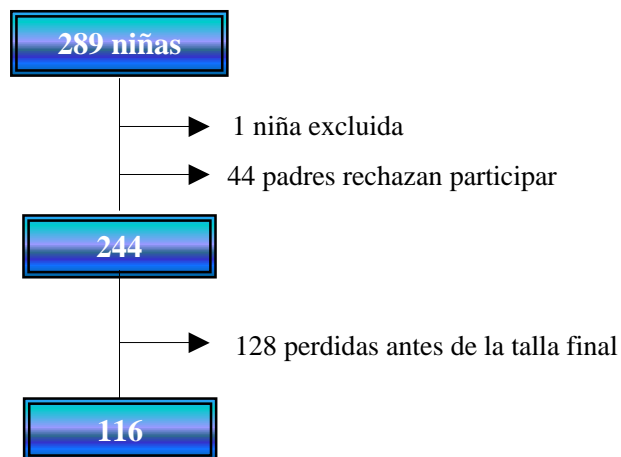
1.1) Características de la muestra de niñas con un inicio puberal normal

Para el estudio longitudinal de cohorte la población de estudio estaba constituida inicialmente por todas las niñas escolarizadas nacidas en Reus durante el primer semestre de 1977 y que en el momento de inicio del estudio tenían 10 años. A partir del censo de la ciudad de Reus de 1981 (86.000 habitantes en aquel momento) se identificaron 289 niñas –Gráfico 7–.

Una niña fue excluida del estudio por cumplir algún criterio de exclusión. Después de explicar el estudio a los progenitores o tutores de las niñas accedieron a participar 244.

Analizamos si se producían diferencias entre las participantes (n=244) y las que rechazaron su inclusión en el estudio (n=44) analizando su distribución en las escuelas de Reus, con la finalidad de detectar posibles diferencias o sesgo en la muestra final. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas.

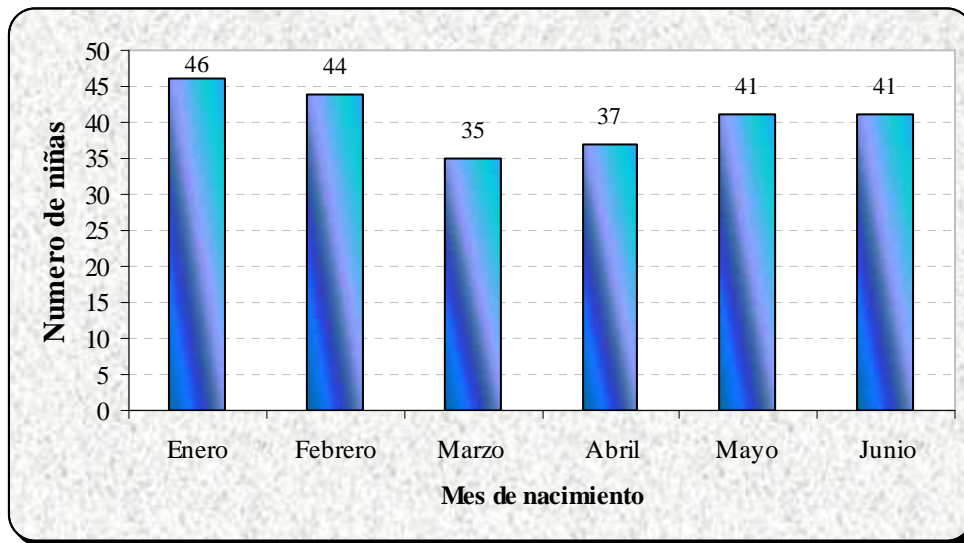
Gráfico 7. Diagrama de pérdidas en la cohorte de niñas del estudio.



En el grupo de niñas que accedieron a participar, se analizó su distribución en función del mes de su nacimiento –Gráfico 8–. Observamos que las niñas se distribuyen uniformemente en todos los meses del primer semestre del año.

Resultados. Estudio de las niñas con inicio puberal entre los 10 y 13 años de edad

Gráfico 8. Distribución de las niñas en función del mes de nacimiento.



El hecho de tratarse de un estudio de seguimiento longitudinal conlleva implícito una serie de pérdidas de los sujetos participantes a lo largo de los años. A continuación realizamos una valoración de las pérdidas. La participación de las voluntarias a lo largo de los distintos años en que fueron llamadas a participar se muestra en la –Tabla 15 y Gráfico 7–. Con el paso del tiempo muchas niñas dejaron de acudir a las visitas y esto fue más notable a partir del quinto año.

Tabla 15. Participación de las niñas a lo largo de los diferentes años del estudio.

Año	Niñas
1987	244 (100%)
1988	223 (91.4%)
1989	210 (86.1%)
1990	193 (79.1%)
1991	161 (65.9%)
1994	-
1995	122 (50%)
1996	-
1997	116 (47.5%)

Los motivos de abandono del estudio fueron el deseo de no continuar con el seguimiento y también el cambio de domicilio.

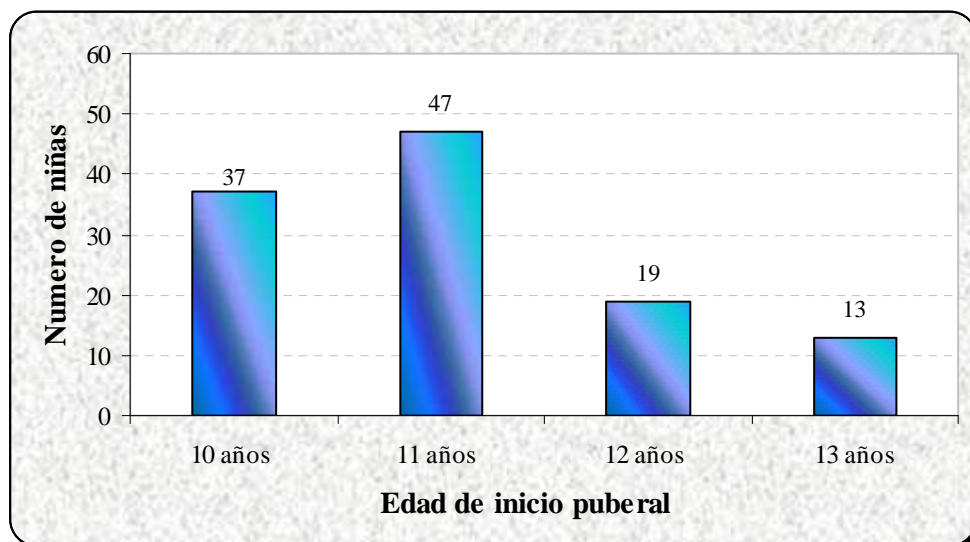
Resultados. Estudio de las niñas con inicio puberal entre los 10 y 13 años de edad

Para comprobar que las niñas que no acudían a una determinada visita no diferían en el aspecto estudiado de aquellas que continuaban viniendo a las exploraciones, realizábamos un t-test de datos no apareados, entre los valores de la talla del año anterior al año en que no acudían los sujetos, del grupo que dejaba de colaborar frente al valor medio de la talla del grupo que seguía colaborando. No se hallaron diferencias significativas, por lo que asumimos que el 47.5 % de niñas que mantuvo su colaboración hasta el final no difería de las niñas que dejaron progresivamente de acudir a las evaluaciones del estudio.

En el presente trabajo sólo hemos analizado los resultados de aquellas niñas que participaron en el estudio el tiempo suficiente para poder definir claramente su edad de inicio puberal y su talla final. La muestra final quedó constituida por 116 niñas, que agrupamos en función de su edad de inicio puberal en los siguientes grupos [Gráfico 6–parte II](#):

- grupo 1 con inicio puberal a los 10 años (n=37), 31.90% de la muestra total.
- grupo 2 con inicio puberal a los 11 años (n=47), 40.52% de la muestra total
- grupo 3 con inicio puberal a los 12 años (n=19), 16.38% de la muestra total
- grupo 4 con inicio puberal a los 13 años (n=13), 11.20% de la muestra total.

Gráfico 9. Distribución de las niñas según la edad de inicio puberal.



Observamos que la mayor parte de las niñas, empiezan la pubertad entre los 10 y 11 años de edad (un 72.42% de la muestra).

1.2) Maduración sexual en los diferentes grupos

En los diferentes grupos de niñas, analizamos las variaciones en la edad de aparición de la menarquia como signo marcador de la maduración sexual durante la pubertad –[Tabla 16](#)–.

Mostramos también el tiempo que transcurre entre la aparición del estadio 2 del desarrollo mamario y la aparición de la menarquia, denominado “tiempo hasta la menarquia”, en cada uno de los grupos con diferente edad de inicio puberal.

Resultados. Estudio de las niñas con inicio puberal entre los 10 y 13 años de edad

Tabla 16. Comparación de la edad de aparición de la menarquia y el tiempo entre el inicio el desarrollo mamario y la menarquia para los cuatro grupos de niñas con diferente edad de inicio puberal.

	Edad de inicio puberal (n)				ANOVA
	10 años (37)	11 años (47)	12 años (19)	13 años (13)	
Edad menarquia (años)	12.2 ± 0.7	12.8 ± 0.5	13.2 ± 0.4	13.7 ± 0.3	p<0.001
Tiempo hasta la menarquia (años)	2.2 ± 0.7	1.7 ± 0.5	1.2 ± 0.4	0.7 ± 0.3	p<0.001

Datos expresados como la media ± desviación estándar
ANOVA entre los cuatro grupos para las dos variables.

Resultados. Estudio de las niñas con inicio puberal entre los 10 y 13 años de edad

Podemos observar que cuanto más temprano es el inicio puberal, más temprana es la edad de aparición de la menarquia ($p < 0.001$ entre los cuatro grupos). Así, las niñas con un inicio puberal a los 10 años presentan la menarquia a una edad media de 12.2 ± 0.7 , mientras que las niñas con un inicio puberal más tardío (13 años), presentan la menarquia a una edad más tardía (13.7 ± 0.3 años).

La edad media de la menarquia en el conjunto de las niñas con inicio puberal entre los 10 y 13 años de edad sería de 12.6 ± 0.7 años.

El tiempo que transcurre entre la aparición del estadio 2 de Tanner para el desarrollo mamario y la edad de aparición de la menarquia es tanto más largo cuanto más temprano es el inicio puberal. En las niñas con inicio puberal a los 10 años transcurren 2.2 ± 0.7 años entre el inicio puberal y la aparición de la menarquia, mientras que en las niñas con inicio puberal a los 13 años sólo transcurren 0.7 ± 0.3 años después del inicio puberal hasta que presentan la menarquia ($p < 0.001$).

1.3) Curvas de crecimiento en talla en los diferentes grupos

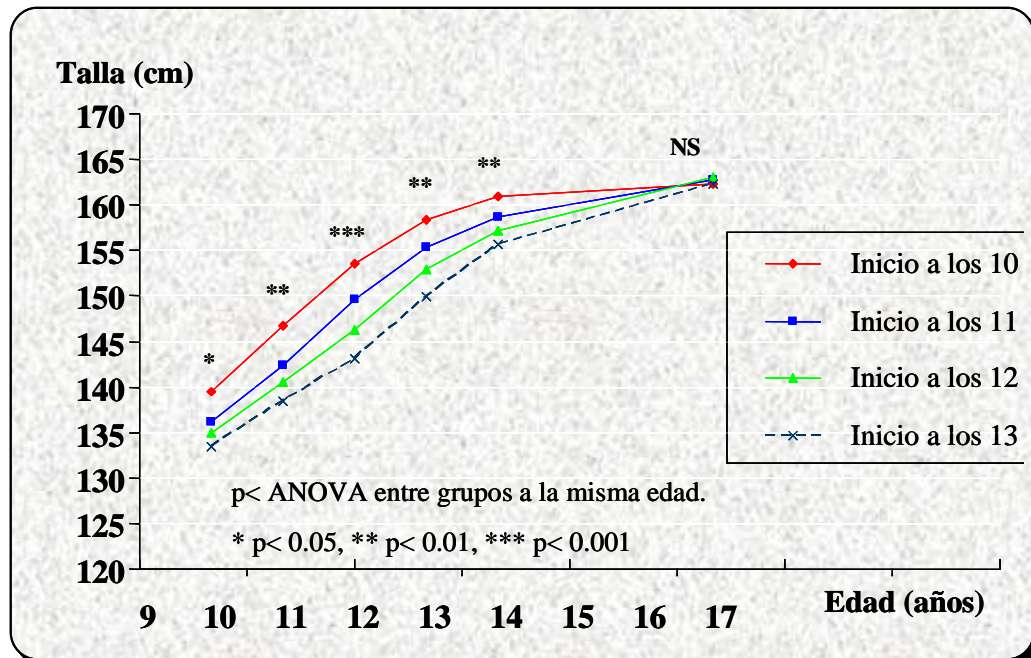
Analizamos el crecimiento en talla en los diferentes grupos de niñas a lo largo del estudio. En el – [Gráfico 10](#)– mostramos las curvas de crecimiento en talla en función de la edad cronológica para los diferentes grupos madurativos.

Observamos que se producen diferencias significativas en la talla entre los diferentes grupos hasta los 15 años. A una misma edad cronológica, la talla es mayor en las niñas con un inicio puberal más temprano que en las niñas que inician su pubertad a una edad más tardía.

A pesar de estas diferencias en la talla observadas a lo largo de todo el proceso de crecimiento, no se observan diferencias significativas en la talla final entre todos los grupos.

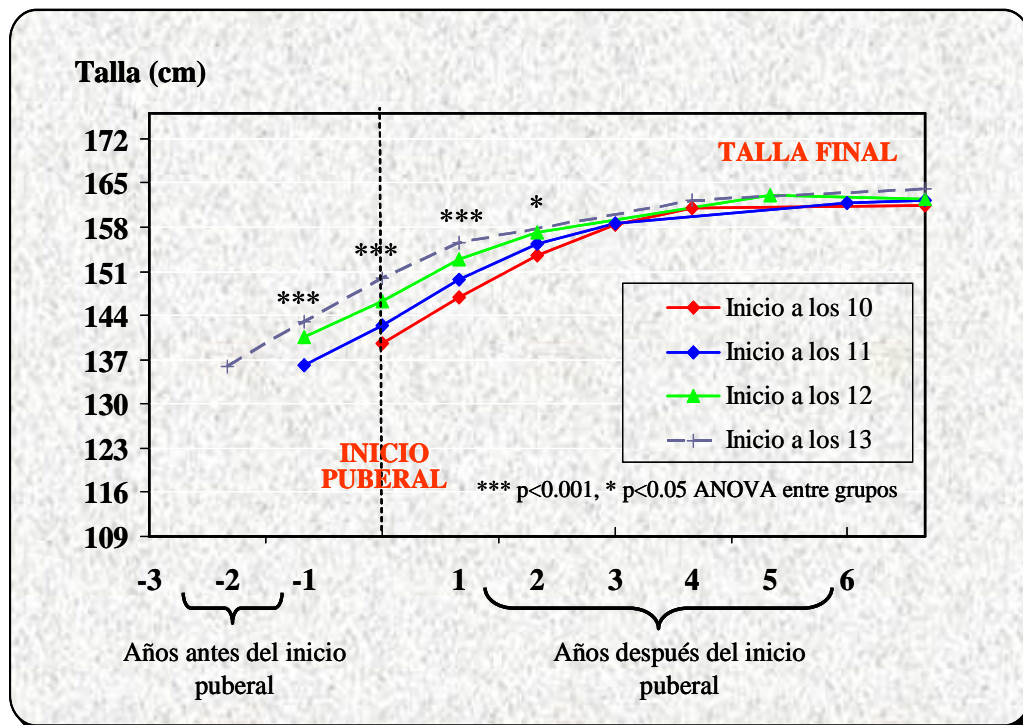
Resultados. Estudio de las niñas con inicio puberal entre los 10 y 13 años de edad

Gráfico 10. Curvas de crecimiento en talla en función de la edad para los diferentes grupos de niñas con diferente edad de inicio puberal.



La talla analizada en función de la edad cronológica es una forma clásica y muy utilizada para analizar el crecimiento. En el –Gráfico 11– pasamos a valorar el crecimiento en talla, en función del inicio puberal y en los años previos y posteriores a este inicio.

Gráfico 11. Curvas de crecimiento en talla en función del momento de inicio de su pubertad para los diferentes grupos de niñas con diferente edad de inicio puberal.



Al analizar el crecimiento en talla de este modo, observamos que que cuanto más temprano es el inicio puberal, menor es la talla en ese momento. Así por ejemplo, las niñas que inician la pubertad a los 10 años son en ese preciso momento más bajas que las niñas que lo inician más tarde a los 11, 12 y 13 años en el momento en que ellas inician su pubertad ($p<0.001$).

Estas diferencias las objetivamos durante todo el desarrollo puberal, tanto en los años previos como en los años posteriores al inicio puberal. Se producen diferencias estadísticamente significativas en la talla, durante un total de cuatro años entre los 4 grupos madurativos.

Al analizar la talla en función del inicio puberal entre grupos, se establece en este caso la relación inversa a la que observábamos al analizar la talla en función de la edad cronológica –Gráfico 10– y es que, cuanto más tarde se produce el inicio puberal, mayor es la talla en ese momento característico del inicio puberal –Gráfico 11–.

1.4) Relación de las tallas finales con las tallas al inicio y sus tallas diana

En la –Tabla 17– comparamos la talla al inicio puberal, la talla diana y la talla final, entre los grupos de niñas con diferentes edades de inicio puberal.

Resultados. Estudio de las niñas con inicio puberal entre los 10 y 13 años de edad

Tabla 17. Comparación de la talla al inicio puberal, la talla diana y la talla final en los cuatro grupos de niñas con diferente edad de inicio puberal.

	Edad inicio puberal (n)				ANOVA
	10 años (37)	11 años (47)	12 años (19)	13 años (13)	
Talla inicio (cm)	139.5 ± 5.7	142.4 ± 5.3	146.3 ± 6.2	149.9 ± 6.1	p<0.001
Talla diana (cm)	157.5 ± 4.5	158.7 ± 5.3	156.7 ± 5.8	156.9 ± 3.8	NS
Talla final (cm)	161.5 ± 6.3	162.2 ± 5.3	162.9 ± 5.8	164.0 ± 4.3	NS
t-test TF-TD	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01	

Datos expresados como la media ± desviación estándar.
 ANOVA entre los 4 grupos para cada variable.
 t-test entre talla final y talla diana en cada subgrupo p<0.01.

Resultados. Estudio de las niñas con inicio puberal entre los 10 y 13 años de edad

La talla en el momento de inicio puberal es mayor cuanto más tardío es dicho inicio. Así las niñas con un inicio puberal a los 10 años presentan en el momento de inicio puberal una talla menor que la que presentan las niñas de 11, 12 y 13 años, en el momento de su respectivo inicio puberal. Es decir, a medida que aumenta la edad de inicio puberal, aumenta la talla en ese momento.

A pesar de las diferencias entre los cuatro grupos al momento del inicio puberal, siendo las niñas con un inicio puberal más temprano más bajas que las niñas con un inicio tardío ($p<0.001$), la talla final es similar en los cuatro grupos ($p=NS$).

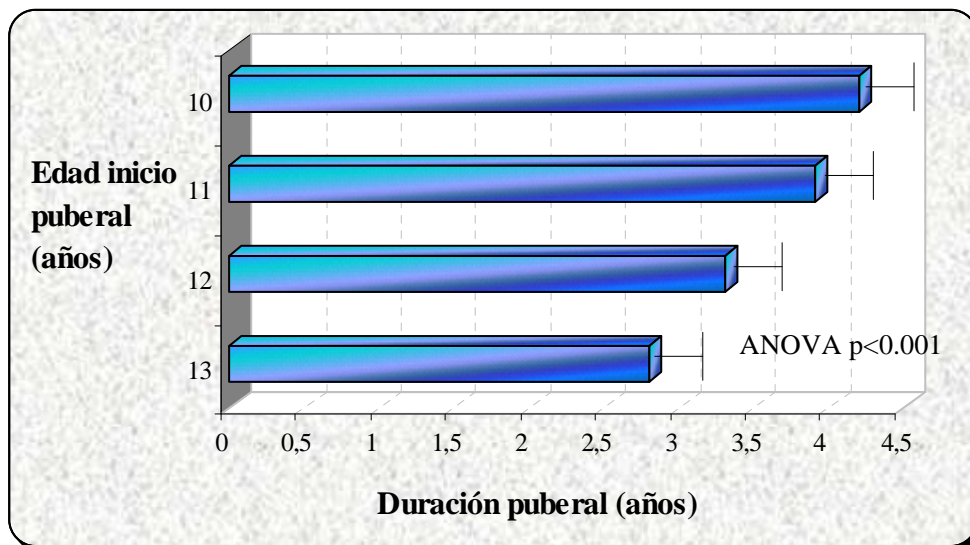
Cuando comparamos la talla final con la talla diana, observamos que en los cuatro grupos madurativos, la talla final alcanzada es significativamente superior a su respectiva talla diana ($p<0.01$).

1.5) Proceso del crecimiento puberal en los diferentes grupos

Hemos dividido el proceso biológico del crecimiento puberal en dos componentes: el incremento puberal en talla y la duración puberal. En el siguiente apartado de resultados, mostramos la evolución de cada una de estas dos variables en los diferentes grupos de niñas.

En el –[Gráfico 12](#)– analizamos la duración de la pubertad en los cuatro grupos madurativos. Es necesario recordar que definimos duración puberal como el periodo que transcurre desde la edad de inicio del desarrollo mamario hasta la edad de adquisición de la talla final.

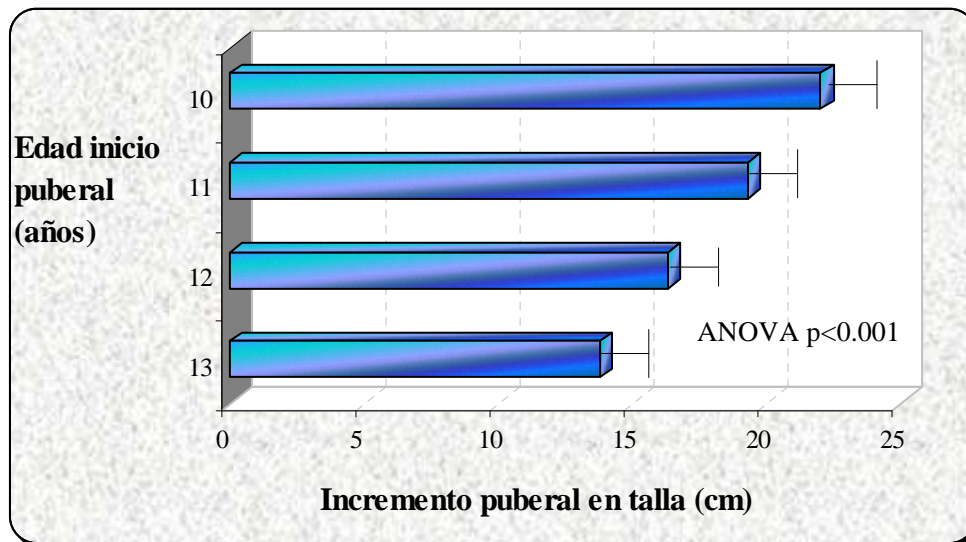
Gráfico 12. Duración puberal (años) para los diferentes grupos de niñas con diferente edad de inicio puberal.



Vemos que las niñas que inician su pubertad a los 10 años presentan una mayor duración del crecimiento puberal que las niñas que inician su pubertad a los 13 años, $4,2 \pm 0,8$ versus $2,2 \pm 0,8$ años, ($p < 0,001$), por lo que su menor talla al inicio puberal estaría en parte compensada por una mayor duración del crecimiento puberal.

El segundo componente del proceso biológico del crecimiento puberal es el incremento puberal en talla que mostramos en el –Gráfico 13–. En este caso definido como la diferencia entre la talla final y la talla al inicio puberal.

Gráfico 13. Incremento puberal en talla (cm) en los cuatro grupos de niñas con diferente edad de inicio puberal normal.



El incremento puberal varía entre los cuatro grupos madurativos ($p < 0.001$), siendo significativamente superior en las niñas con inicio puberal a los 10 años en comparación con las niñas con inicio puberal a los 13 años (22.0 ± 3.6 versus 13.1 ± 4.5 cm, respectivamente). Por tanto, el crecimiento puberal en talla es otro mecanismo que ayuda a compensar la menor talla al inicio puberal en aquellas niñas con edad de inicio puberal más temprano. Este factor, junto con la duración del crecimiento puberal, contribuye a que no se produzcan diferencias significativas en la talla final, entre los 4 grupos.

Estos son los resultados del estudio longitudinal de cohorte de las niñas con inicio puberal a edades consideradas tradicionalmente normales.

A continuación, presentamos los resultados del estudio de las niñas con pubertad avanzada.

2) Efectos del tratamiento farmacológico con análogos de la GNRH frente a un grupo control y descripción del biológico del crecimiento y desarrollo puberal en niñas con pubertad avanzada.

2.1) Características de la muestra de niñas con pubertad avanzada

Se identificaron, de la consulta de Endocrinología Pediátrica del Hospital San Joan de Reus, 35 niñas con inicio puberal a los 8 años y que constituyeron la población de estudio. Una fue descartada del estudio por el diagnóstico de hamartoma cerebral y dos más (pertenecientes al grupo control) por abandonar el estudio antes de la adquisición de la talla final.

La muestra final quedó constituida por 32 niñas: 16 niñas formaron parte del grupo control y las 16 restantes del grupo que recibió tratamiento.

El tratamiento con triptorelin (decapeptyl®) se inició a la edad de 8.4 ± 0.2 años y finalizó a la edad de 9.4 ± 0.1 años, con una duración media del tratamiento de 0.9 ± 0.1 años.

2.2) Características de ambos grupos al inicio del estudio

Las características antropométricas, de maduración sexual y la edad ósea al momento del inicio del estudio así como las tallas de los progenitores se muestran en la [Tabla 18](#).

Podemos observar que ambos grupos presentan características similares en las diferentes variables analizadas de crecimiento y madurativas en el momento de inicio del estudio ($p=NS$).

La edad media de inicio puberal es similar en el grupo control (8.1 ± 0.1 años) y el grupo tratado (8.1 ± 0.2 años). En este momento, todas las niñas se encuentran en un estadio de Tanner del desarrollo mamario 2.

Ambos grupos son comparables en cuanto a características antropométricas (talla en el momento del inicio, peso, índice de masa corporal, suma de cuatro pliegues y área muscular del brazo).

Resultados. Estudio de las niñas con pubertad avanzada.

Tabla 18. Características al inicio del estudio en ambos grupos de niñas con pubertad avanzada.

Características al inicio	Grupo control (n=16)	Grupo tratado (n=16)	t-test*
Inicio puberal (años)*	8.1 ± 0.1	8.1 ± 0.2	NS
Talla (cm)	136.2 ± 5.7	132.0 ± 6.9	NS
Edad ósea (años)	10.8 ± 0.3	10.3 ± 0.8	NS
Edad ósea/edad cronológica	1.1 ± 0.2	1.2 ± 0.1	NS
Caracteres sexuales §	S ₂ 100%	S ₂ 100%	NS§§
Velocidad (cm/año)	6.6 ± 0.9	7.0 ± 1.4	NS
Peso (kg)	34.6 ± 4.5	31.6 ± 4.2	NS
IMC (kg/m²)	18.6 ± 1.9	18.5 ± 1.8	NS
Suma de 4 pliegues (mm)	60.4 ± 18.2	53.0 ± 18.9	NS
Área muscular (mm²)	2493 ± 204	2723 ± 245	NS
Talla padre (cm)	168.4 ± 3.1	167.7 ± 5.2	NS
Talla madre (cm)	157.3 ± 8.8	156.0 ± 7.6	NS
Talla diana (cm)	156.5 ± 5.5	155.4 ± 5.3	NS

Resultados expresados como la media ± desviación estándar. §Resultados expresados en forma de porcentaje.

* t-test datos no apareados entre la media del grupo control y la media del grupo tratado. NS: no estadísticamente significativo.

§§ Chi cuadrado entre el porcentaje del grupo control y el porcentaje del grupo tratado. NS: no estadísticamente significativo.

La velocidad de crecimiento, presenta valores dentro de los límites de crecimiento puberal en ambos grupos (6.6 ± 0.9 versus 7.0 ± 1.4 cm / año en el grupo control y grupo tratado respectivamente, p=NS).

La edad ósea es similar en ambos grupos (10.8 ± 0.3 años en el grupo control y 10.3 ± 0.8 en el grupo tratado, p=NS), y en ambos casos el avance madurativo respecto la edad cronológica es similar. El índice edad ósea / edad cronológica presenta no difiere entre los dos grupos (p=NS).

Resultados. Estudio de las niñas con pubertad avanzada.

Por lo que se refiere a la talla de los progenitores, vemos que la talla de la madre, la talla del padre y la talla diana son similares en ambos grupos ($p=NS$), por lo que se puede decir que ambos grupos presentan un potencial genético de crecimiento similar.

Una vez analizadas todas estas variables podemos afirmar que en el momento de inicio del estudio ambos grupos son homogéneos en las variables que definimos de crecimiento y madurativas.

En el momento de inicio del estudio se realizó también un estudio hormonal a todas las niñas en ambos grupos –Tabla 19–.

Tabla 19. Características hormonales al inicio del estudio en ambos grupos.

<i>Características hormonales</i>			
	Control	Tratamiento	t-test*
Estradiol basal (nmol/l)	0.14 ± 0.09	0.10 ± 0.06	NS
DHA sulfato (µg/ml)	0.85 ± 0.13	0.92 ± 0.25	NS
Progesterona (ng/ml)	1.01 ± 0.3	1.2 ± 0.25	NS
FSH basal (UI/ml)	4.95 ± 2.9	4.15 ± 1.57	NS
LH basal (UI/ml)	2.35 ± 1.47	2.16 ± 1.62	NS

Resultados expresados como la media ± desviación estándar.

* t-test datos no apareados entre las medias del grupo control y del grupo tratado. NS: no estadísticamente significativo.

Ambos grupos de niñas presentan valores similares de estradiol, dehidroepiandrosterona sulfato (DHA sulfato), progesterona, FSH basal y LH basal ($p=NS$ en todas ellas). Estos resultados hormonales son indicativos de inicio puberal. Posteriormente se realizó un test de Luforan para confirmar este inicio puberal, y en todas las niñas se confirmó la existencia de un pico en la LH, y por tanto, el inicio de la pubertad.

Resultados. Estudio de las niñas con pubertad avanzada.

2.3) Características de ambos grupos al finalizar el tratamiento

Analizamos las características del grupo tratado al finalizar el tratamiento y las características del grupo control transcurrido el tiempo equivalente del tratamiento, a los 9.4 ± 0.1 años –Tabla 20–.

Tabla 20. Características del grupo tratado al finalizar el tratamiento y del grupo control a la misma edad.

Características fin tratamiento	Control	Tratamiento	t-test*
Talla (cm)*	141.2 ± 1.7	132.0 ± 6.9	$p < 0.001$
Caracteres sexuales §	S ₁ 0%	S ₁ 58%	$p < 0.01$ §§
	S ₂ 0%	S ₂ 21%	
	S ₃ 100%	S ₃ 21%	
	S ₄ 0%	S ₄ 0%	
Peso (kg)	38.6 ± 4.4	35.8 ± 5.3	NS
IMC (kg/m ²)	18.7 ± 2.3	18.9 ± 2.4	NS

Datos expresados como la media \pm desviación estándar. §Datos expresados como porcentajes.

* t test datos no pareados entre la media del grupo control y la media del grupo tratado para las diferentes variables.

§§ Chi² que compara el porcentaje entre el grupo control y el grupo tratado (aunque dos celdas están vacías).

En el momento de finalizar el tratamiento, podemos destacar dos diferencias significativas entre ambos grupos de niñas:

- Las niñas tratadas son significativamente más bajas ($p < 0.001$),
- la situación de maduración del estadio mamario se produce de forma más lenta en las niñas del grupo tratado que en las niñas del grupo control ($p < 0.01$). En el grupo tratado más de la mitad regresaron al estadio S₁, una quinta parte se mantuvo en estadio 2 y la otra quinta parte evolucionó a estadio S₃. Sin embargo, en el grupo control todas las niñas evolucionaron a estadio S₃.

No se observan diferencias significativas entre ambos grupos de niñas, ni en el peso, ni en el índice de masa corporal.

2.4) Efecto del tratamiento sobre las diferentes variables

En el subapartado anterior hemos descrito los principales efectos del tratamiento a corto plazo y quizás los más evidentes desde un punto de vista físico. A continuación se analiza con más detalle algunas variables y en otras se evalúa el seguimiento hasta el final del crecimiento, para comparar los posibles efectos del tratamiento a medio y a largo plazo frente al grupo control.

a) Efecto del tratamiento sobre la maduración ósea

En primer lugar, analizamos en detalle los cambios que se producen en la maduración ósea – [Tabla 21](#)– en ambos grupos. Mostramos la maduración ósea al inicio del estudio y después de finalizar el tratamiento, así como los cambios acontecidos en el índice edad ósea / edad cronológica.

Tabla 21. Evolución de la maduración ósea en ambos grupos.

	<i>Maduración ósea (años)</i>		t-test*
	Control	Tratamiento	
Edad ósea al inicio (años)	10.8 ± 0.3	10.3 ± 0.8	NS
Edad ósea/edad cronológica al inicio	1.1 ± 0.2	1.2 ± 0.1	NS
Edad ósea final tratamiento (años)	11.6 ± 0.6	10.9 ± 0.8	p < 0.01
Edad ósea/edad cronológica final tratamiento	1.2 ± 0.1	1.2 ± 0.1	NS

Resultados expresados como la media ± desviación estándar

* t-test datos no apareados entre la media del grupo control y la media del grupo tratado. NS: no estadísticamente significativo.

Comprobamos que ambos grupos de niñas presentan en el momento de inicio del estudio una aceleración de la maduración ósea (10.5 años) respecto la edad cronológica (8.1 años). El cociente entre la edad ósea y la edad cronológica es similar en ambos grupos, 1.1 ± 0.2 y 1.2 ± 0.1 para el grupo control y tratado respectivamente, $p=NS$.

Al finalizar el tratamiento, el avance producido en la maduración ósea es mayor en el grupo control que en el grupo tratado, resultando una edad ósea mayor en este grupo, 11.6 ± 0.6 frente a

Resultados. Estudio de las niñas con pubertad avanzada.

10.9 ± 0.8 años, $p < 0.01$), aunque los cocientes entre la edad ósea y la edad cronológica son similares en ambos grupos ($p = \text{NS}$).

b) Efecto del tratamiento sobre el peso y la composición corporal

En el momento del inicio del estudio, aunque con una diferencia de 3 kilos a favor del grupo control, el peso del grupo control era similar al peso del grupo tratado (34.6 ± 4.5 frente 31.6 ± 4.2 kilos, $p = \text{NS}$) –Tabla 22–.

La ganancia de peso durante el periodo del tratamiento fue similar para el grupo control y el grupo tratado (3.9 ± 1.2 frente a 4.1 ± 2.3 kilos, respectivamente, $p = \text{NS}$).

Tabla 22. Evolución del peso en ambos grupos.

Edad (años)	Peso (Kg)		t-test*
	Control	Tratamiento	
8	34.6 ± 4.5	31.6 ± 4.2	NS
9	39.6 ± 3.3	35.7 ± 4.3	0.007
10	44.3 ± 4.5	40.5 ± 4.8	0.028
11	50.6 ± 5.4	45.2 ± 3.6	0.002
12	54.8 ± 3.9	52.3 ± 4.5	NS
13	57.3 ± 4.2	56.2 ± 3.4	NS
14	58.5 ± 5.2	59.6 ± 5.0	NS
15	60.2 ± 3.6	60.3 ± 3.4	NS

Datos expresados como la media ± desviación estándar

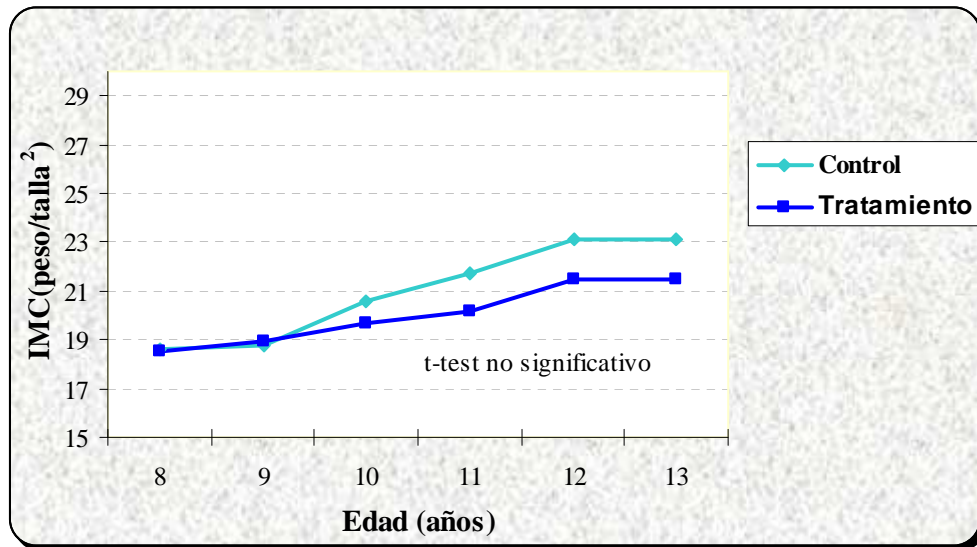
* t-test entre el peso del grupo control y el peso del grupo tratado. NS: no estadísticamente significativo.

Al analizar la evolución del peso en función de la edad cronológica, observamos que los dos grupos presentan un peso similar a los 8 años ($p = \text{NS}$). Sin embargo, este peso es significativamente superior a los 9, 10 y 11 años en el grupo control ($p < 0.05$; más de 4 kilos en promedio). A partir de los 12 años estas diferencias se reducen a (2.5 kilos en promedio) y dejan de ser significativas. A la edad de 15 años el peso es de 60.2 ± 3.6 frente a 60.3 ± 3.4 kilos para el grupo control y el grupo tratado respectivamente ($p = \text{NS}$).

Resultados. Estudio de las niñas con pubertad avanzada.

La evolución del índice de masa corporal muestra una dinámica similar a la del peso y se muestra en el –Gráfico 14–.

Gráfico 14. Evolución del IMC en ambos grupos a lo largo del estudio.

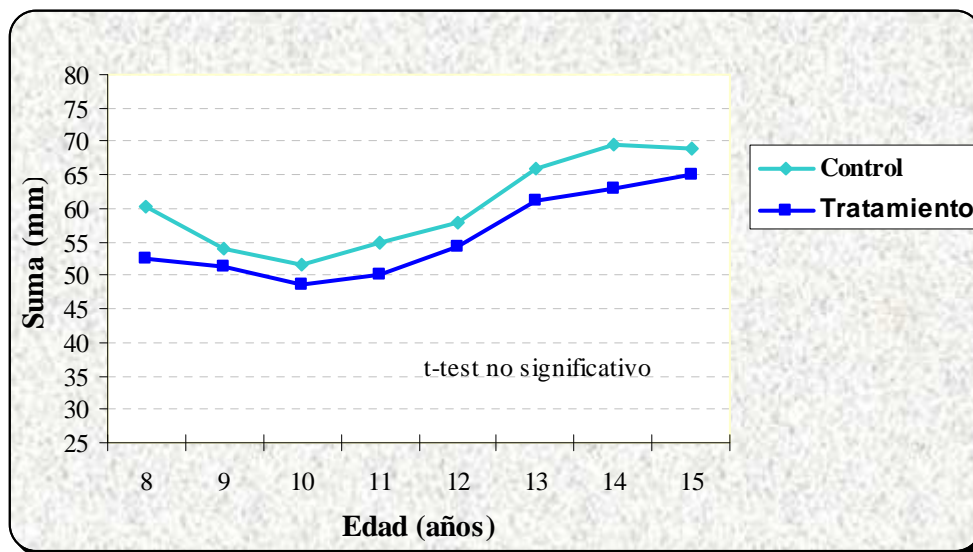


Ambos grupos presentan una evolución similar durante todo el estudio ($p=NS$), aunque el grupo control tiende a tener un IMC levemente superior al del grupo tratado (diferencias no significativas).

El peso y el IMC, evolucionan de forma paralela. Analizamos dos componentes de la composición corporal: la suma de cuatro pliegues y el área muscular del brazo, para intentar conocer si el tratamiento produce cambios en dicha composición corporal en relación con el grupo control.

En primer lugar valoramos la evolución de la masa grasa, a partir de la suma de los cuatro pliegues –Gráfico 15–, en ambos grupos.

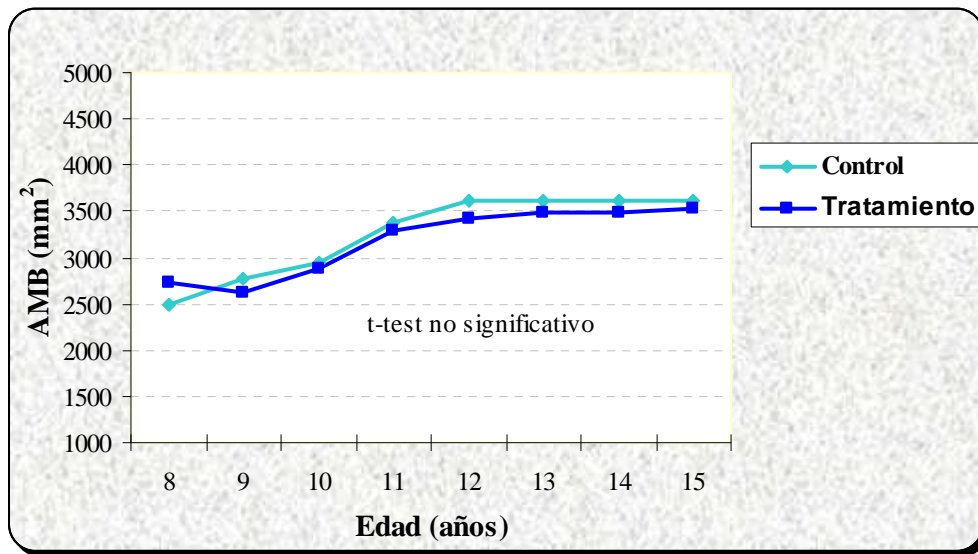
Gráfico 15. Evolución de la suma de cuatro pliegues en ambos grupos a lo largo del estudio.



La media de la suma de cuatro pliegues evoluciona de forma paralela en ambos grupos, sin existir diferencias significativas entre ellos a ninguna de las edades analizadas, si bien el grupo control presenta medias de suma de cuatro pliegues ligeramente superiores a las del grupo tratado. En el momento de inicio del estudio la suma de cuatro pliegues es de 60.4 ± 18.2 mm para el grupo control y de 53.0 ± 18.9 mm para el grupo tratado. Vemos que dicha suma disminuye durante la edad del pico de crecimiento en talla en ambos grupos, siendo a la edad de 10 años de 51.7 ± 11.3 mm para el grupo control y de 48.5 ± 15.3 mm para el grupo tratado ($p=NS$). Después de este descenso la suma de cuatro pliegues aumenta progresivamente hasta alcanzar unos valores similares entre ambos grupos a la edad de 15 años: 69.6 ± 10.36 mm para el grupo control y 65.4 ± 8.93 mm para el grupo tratado ($p=NS$).

El segundo componente de la composición corporal analizado es el área muscular del brazo (AMB) –Gráfico 16–.

Gráfico 16. Evolución del área muscular del brazo (AMB) en ambos grupos a lo largo del estudio.



Observamos que el área muscular del brazo aumenta de forma paralela en ambos grupos durante el estudio, sin mostrar diferencias estadísticamente significativas, en ninguno de los momentos analizados.

En el momento de inicio del estudio es de $2493 \pm 204 \text{ mm}^2$ en el grupo control y de $2723 \pm 245 \text{ mm}^2$ para el grupo tratado ($p=NS$). Se produce un aumento progresivo a lo largo del estudio siendo a la edad de 15 años de $3622 \pm 215 \text{ mm}^2$ y de $3482 \pm 301 \text{ mm}^2$ para el grupo control y el grupo tratado respectivamente ($p=NS$).

c) Efecto del tratamiento sobre la menarquia

En la –Tabla 20– hemos descrito como el tratamiento, produce un enlentecimiento e incluso regresión de los caracteres sexuales secundarios (desarrollo mamario). A más largo plazo, analizamos la edad de aparición de la menarquia y el tiempo transcurrido entre el inicio puberal y la menarquia en ambos grupos –Tabla 23–.

Tabla 23. Edad de aparición de la menarquia y tiempo que transcurre desde el inicio puberal hasta la menarquia.

	Control	Tratamiento	t-test*
Edad de la menarquia (años)	10.4 ± 0.67	11.5 ± 0.67	p<0.03
Tiempo hasta menarquia (años)	2.37 ± 0.66	3.39 ± 0.77	p<0.001

Datos expresados como la media ± desviación estándar.
t-test datos no pareados entre grupo control y grupo tratado, para ambas variables.

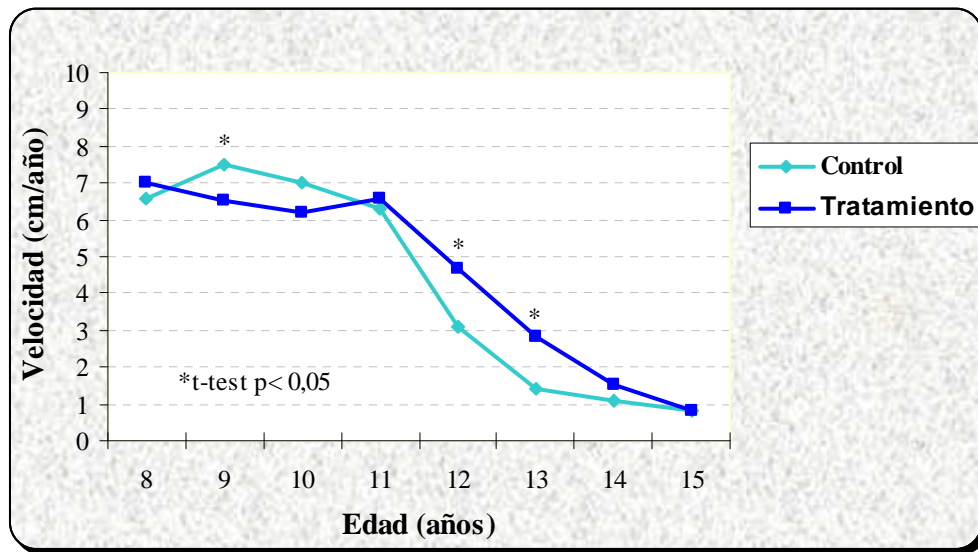
En el grupo tratado se produce un retraso significativo en la edad de aparición de la menarquia respecto al grupo control (11.5 ± 0.67 versus 10.4 ± 0.67, p<0.03). Las niñas que reciben tratamiento con análogos presentan la menarquia aproximadamente un año más tarde que las niñas del grupo control (p<0.001).

d) Efecto del tratamiento sobre la velocidad de crecimiento

La evolución de la velocidad de crecimiento en ambos grupos de niñas con pubertad avanzada la podemos observar en el –Gráfico 17–.

Con el tratamiento se produce un cambio en la cinética del pico de crecimiento en talla. Observamos que en el grupo tratado se produce una disminución de la velocidad de crecimiento entre los 8 y los 9 años (que pasa de 7.0 ± 1.4 a 6.5 ± 0.8 cm / año) siendo inferior que en el grupo control (7.5 ± 1.0 frente 6.5 ± 0.8 cm / año, p<0.005).

Gráfico 17. Evolución de la velocidad de crecimiento en ambos grupos a lo largo del estudio.

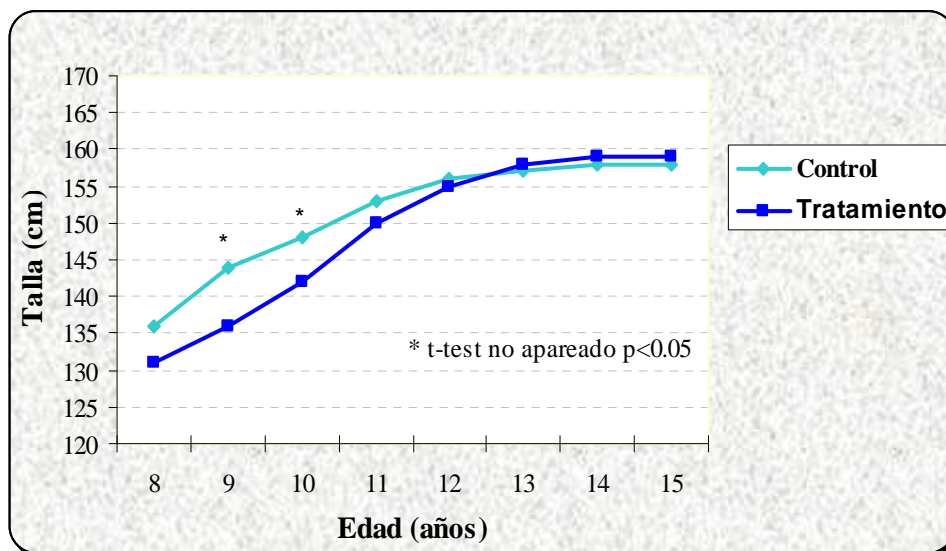


El grupo tratado realiza su pico de crecimiento más tarde, alrededor de los 11 años (6.9 ± 1.8 cm / año) que el grupo control que lo realiza entre los 8 y 9 años (7.5 ± 1.9 cm / año). Además existen diferencias en en dicha velocidad de crecimiento entre los dos grupos a los 12 y a los 13 años ($p < 0.05$). A la edad 15 años los dos grupos presentan una velocidad de crecimiento muy baja 0.8 ± 0.3 cm / año, para el grupo control y para el grupo tratado, $p = \text{NS}$.

e) Efecto del tratamiento sobre el crecimiento puberal en talla.

Anteriormente, hemos visto como, justo al finalizar el tratamiento –Tabla 20–, el grupo tratado presentaba una talla significativamente inferior a la del grupo control. En este apartado mostramos la evolución de la talla en ambos grupos a lo largo del estudio –Gráfico 18– en función de la edad cronológica.

Gráfico 18. Evolución de la talla para el grupo control y tratado a lo largo del estudio.



El grupo control y el grupo tratado presentan una talla similar a la edad de 8 años (136.2 ± 0.3 versus 132.0 ± 6.9 respectivamente, $p=NS$ –Tabla 18–). A la edad de 9 años el grupo control es más alto que el grupo tratado (144.3 ± 6.0 y 136.0 ± 6.6 cm respectivamente, $p<0.05$) y también a la edad de 10 años (148.2 ± 5.9 versus 142.3 ± 6.5 cm respectivamente, $p<0.05$). Estas diferencias en talla entre ambos grupos desaparecen a partir de los 11 años y las tallas a la edad de 15 años son similares, 160.5 ± 5.1 frente 161.2 ± 5.7 cm para el grupo control y tratado respectivamente, $p=NS$.

En la –24– analizamos la relación entre la talla final y la talla diana en los grupos control y tratado, para conocer si ambos grupos alcanzan su potencial genético de crecimiento.

Resultados. Estudio de las niñas con pubertad avanzada.

Tabla 24. Relación entre la talla final y talla diana en el grupo control y en el grupo tratado.

	Control	Tratamiento	t-test*
Talla final (cm)	160.5 ± 5.1	161.2 ± 5.7	NS
Talla diana (cm)	156.5 ± 5.5	155.4 ± 5.3	NS
t-test TF-TD§	p<0.05	p<0.05	

Datos expresados como la media ± desviación estándar

* t test datos no pareados entre la media del grupo control y la media del grupo tratado para ambas variables. NS: no estadísticamente significativo.

§t-test entre la talla final y la talla diana en el grupo control y el tratado, respectivamente.

Podemos observar que en ambos grupos de niñas la talla final es mayor que la talla diana y por ello superan su potencial genético de crecimiento (p<0.05).

f) Efecto del tratamiento sobre el proceso del crecimiento puberal.

Al igual que en las niñas con inicio puberal entre los 10 y los 13 años, calculamos para ambos grupos la duración puberal (como el tiempo que transcurre desde el inicio puberal hasta la adquisición de la talla final) y el crecimiento puberal en talla (como la ganancia en centímetros entre la talla al inicio puberal y la talla final) y analizamos si ambas variables se modifican con el tratamiento. Los resultados se muestran en la –Tabla 25–.

Tabla 25. Proceso del crecimiento puberal para el grupo control y tratado.

	Control	Tratamiento	t-test*
Duración puberal (años) *	5.1 ± 1.1	5.2 ± 0.6	NS
Crecimiento puberal (cm)	28.0 ± 4.2	30.6 ± 2.6	NS

Datos expresados como la media ± desviación estándar

* t-test datos no pareados entre la media del grupo control y la media del grupo tratado. NS: no estadísticamente significativo.

Resultados. Estudio de las niñas con pubertad avanzada.

No se observan diferencias estadísticamente significativas ni en la duración puberal (5.1 ± 1.1 años versus 5.2 ± 0.6 años, $p=NS$), ni en la ganancia puberal en talla (28.0 ± 4.2 cm y 30.6 ± 2.6 cm, $p=NS$), entre el grupo control y el grupo tratado respectivamente.

2.5) Comparación de nuestros resultados con datos de la bibliografía de pubertades precoces sin tratar

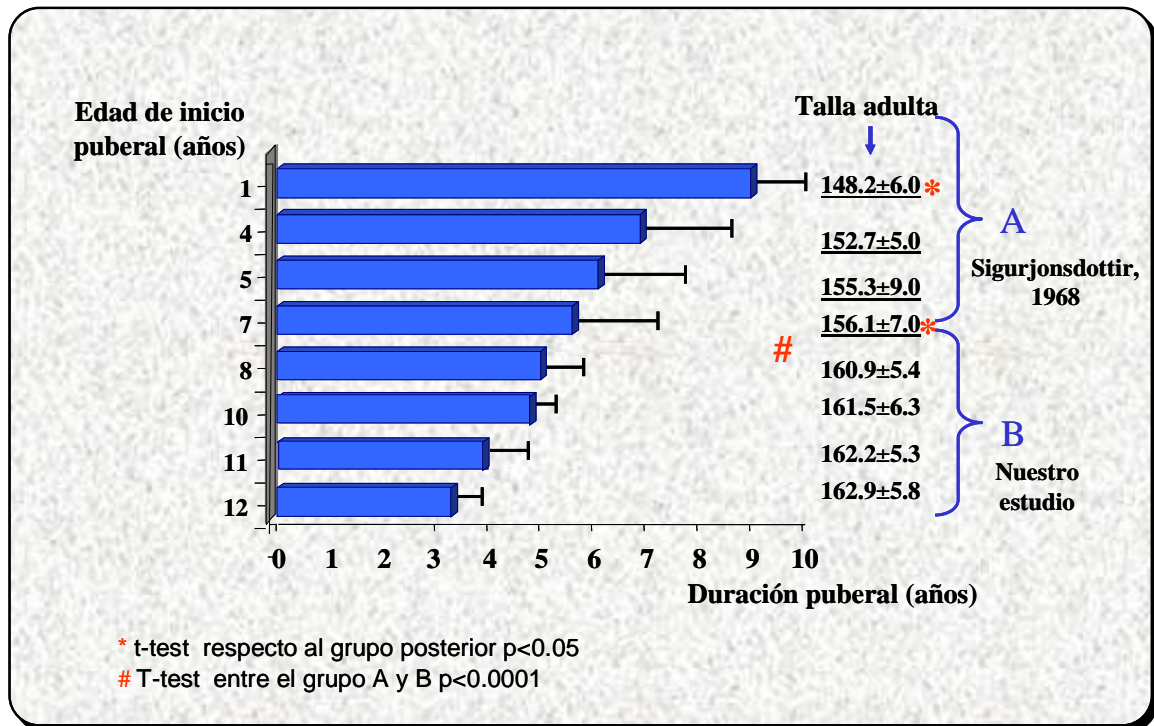
A partir de los datos publicados anteriormente¹⁶⁶⁻¹⁶⁸, que apuntaban a una disminución de la talla final en la pubertad precoz, nos planteamos identificar el límite de edad del inicio puberal que permite un crecimiento puberal normal.

Para ello, revisamos los datos publicados en la literatura. Sigurjonsdottir y colaboradores¹⁶⁷ habían publicado datos retrospectivos de crecimiento de niñas con pubertad precoz sin tratar. Agrupamos los datos de este estudio en función de la edad de inicio puberal de estas niñas, según la hubieran iniciado a los 7, 5, 4 y 1 año de edad. Observábamos diferencias estadísticamente significativas en la talla en el momento de inicio puberal, siendo las niñas con un inicio puberal más temprano las que presentan una talla menor (datos no mostrados).

Analizamos las características de la duración puberal en estas niñas con pubertad precoz (grupo A) y la comparamos con las características de la duración puberal de las niñas de nuestro estudio (grupo B). También calculamos la media de la talla final para cada subgrupo –Gráfico 19–.

Resultados. Estudio de las niñas con pubertad avanzada.

Gráfico 19. Comparación de la duración puberal en niñas con pubertad precoz (datos de Sigurjonsdottir TJ, 1968¹⁶⁷) y las niñas con pubertad avanzada de nuestro estudio.



Podemos observar que para las niñas con pubertad precoz, al igual que hemos descrito para la pubertad avanzada y para la pubertad normal, cuanto más precoz es el inicio puberal mayor es la duración puberal. La talla final, es significativamente inferior cuando el inicio puberal se produce a los 7 años o antes.

Para conocer si las tallas finales de estas niñas con pubertad precoz son inferiores a la talla esperada según su potencial genético, analizamos los datos de algunos estudios de pubertad precoz no tratada^{174,232,237,321} y de pubertades con un inicio posterior^{170,233}. Los principales resultados los mostramos en la –Tabla 26–.

Observamos que las tallas finales, son inferiores a la talla diana cuando el inicio puberal se produce antes de los 8 años. Parece pues, que se produce una pérdida en el potencial de crecimiento en talla cuando el inicio puberal es anterior a esta edad.

Resultados. Estudio de las niñas con pubertad avanzada.

Tabla 26. Comparación de las tallas finales con la talla diana en niñas con pubertad precoz y avanzada sin tratamiento.

	n	Edad al diagnóstico	Talla predicha	Talla diana	Talla final	t-test*
Kletter GB, 1994³²¹	10	4.6 ± 0.3	—	160.7 ± 1.7	153.9 ± 3.8	0.0001
Lee PA, 1981¹⁷⁴	15	7.0 ± 1.1	156.3 ± 12.5	164.3 ± 5.8	155.3 ± 9.6	0.004
Antoniazzi F, 1994²³⁷	10	7.2 ± 0.9	153.3 ± 8.3	156.4 ± 1.3	149.6 ± 6.3	0.01
Kauli R, 1997²³²	28	7.8 ± 1.0	—	159.3 ± 6.1	155.5 ± 7.5	0.042
Cassio A, 1999¹⁷⁰	18	8.4 ± 0.5	159.3 ± 5.4	158.5 ± 4.2	158.6 ± 6.0	NS
Bouvattier C, 1999²³³	10	9.4 ± 0.3	155.2 ± 3.7	157.8 ± 4.7	156.1 ± 5.3	NS

Datos expresados como la media ± desviación estándar.
 t-test entre la talla diana y la talla final. NS: no estadísticamente significativo.
 — Datos no disponibles

3) Comparación del proceso biológico del crecimiento y desarrollo puberal en niñas con pubertad avanzada y en niñas con inicio puberal entre los 10 y los 13 años

Dado que la evolución puberal de las niñas con pubertad avanzada del grupo control y grupo tratado son similares (en cuanto a crecimiento puberal en talla, duración puberal y talla final) en este apartado se consideran como un único grupo, y se comparan las características del proceso biológico del crecimiento puberal de estas niñas con pubertad avanzada con las características del proceso biológico del crecimiento puberal de las niñas con un inicio puberal entre los 10 y 13 años (edades consideradas normales).

Consideramos únicamente el grupo control en la edad de la menarquia y el tiempo que transcurre desde la aparición del desarrollo mamario hasta la menarquia, puesto que el tratamiento, produce un efecto significativo, retrasando su aparición.

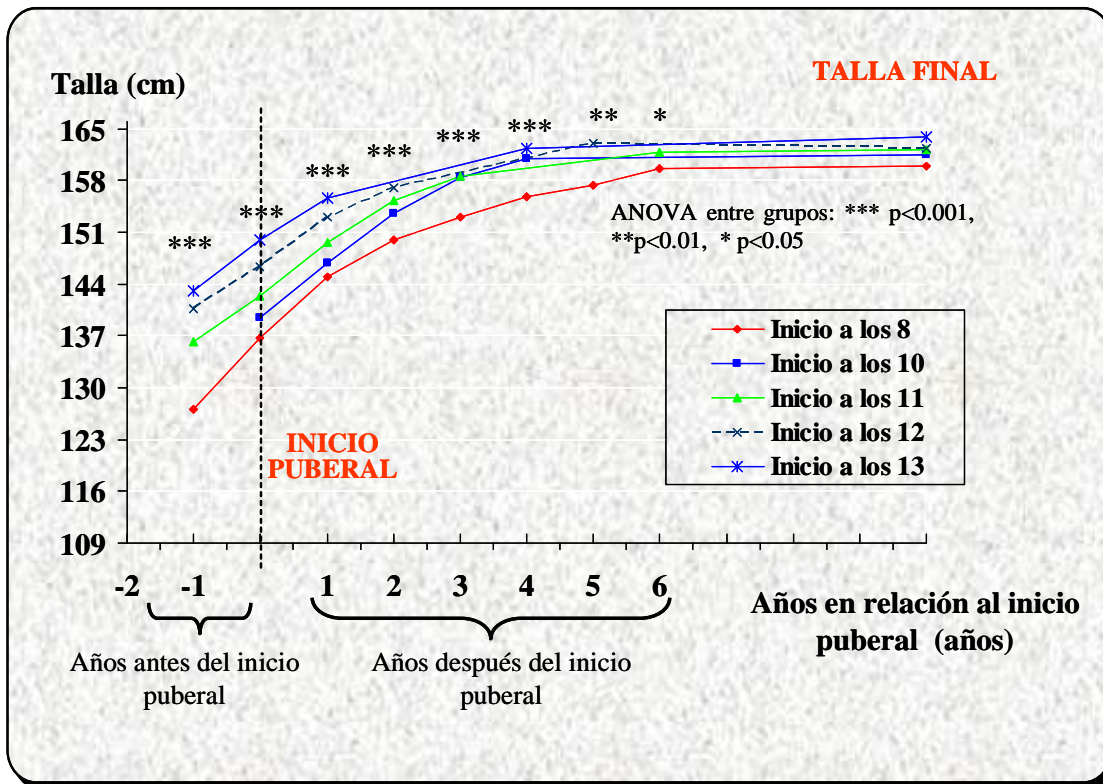
3.1) Evolución de la talla según la edad de inicio puberal en los diferentes grupos

Analizamos la evolución de la talla según el momento del inicio puberal para las niñas con pubertad avanzada y las niñas con un inicio puberal a los 10, 11, 12 y 13 años –[Gráfico 20](#)–.

Observamos que la talla es muy diferente en el momento de inicio puberal entre los diferentes grupos ($p < 0.001$). Las niñas con un inicio puberal a los 8 años son, en el momento de inicio de la pubertad, significativamente más bajas (134.1 ± 6.3 cm) que las niñas con un inicio puberal a una edad más avanzada a los 10, 11, 12 y 13 años. Las niñas con un inicio puberal más tardío (a los 13 años) son las que presentan una talla mayor en el momento de inicio de su pubertad (149.9 ± 6.1 cm). Estas diferencias en talla, se observan en las niñas con edades de inicio puberal tradicionalmente consideradas normales, en la fase prepuberal, al analizar las tallas 1 año antes del inicio puberal ($p < 0.001$) y persisten hasta 6 años después del inicio de la pubertad ($p < 0.05$).

Resultados. Niñas con pubertad a los 10-13 años y niñas con pubertad avanzada.

Gráfico 20. Evolución de la talla en función del momento de inicio puberal en los grupos de niñas con diferente edad de inicio puberal.



Sin embargo no se observan diferencias significativas en la talla final entre todos los grupos.

3.2) Maduración sexual según la edad de inicio puberal.

Comparamos las características de la maduración sexual de las niñas con inicio puberal normal y las niñas con pubertad avanzada –Tabla 27–. Para ello utilizamos la edad de aparición de la menarquia y el tiempo transcurrido hasta la menarquia (periodo de tiempo que transcurre entre el inicio del desarrollo mamario y la edad de la menarquia). Recordamos que en este caso, el grupo de niñas con pubertad avanzada está únicamente constituido por el grupo control, puesto que como pudimos observar en la –Tabla 23– el tratamiento con análogos de la GnRH retrasaba significativamente la aparición de la menarquia.

Resultados. Niñas con pubertad a los 10-13 años y niñas con pubertad avanzada.

Tabla 27. Edad de aparición de la menarquia y tiempo desde el desarrollo mamario (S2) hasta la menarquia para los grupos de niñas con diferente edad de inicio puberal.

	Edad inicio puberal (n)					ANOVA
	8 años (16)	10 años (37)	11 años (47)	12 años (19)	13 años (13)	
Edad menarquia (años)	10.4 ± 0.7	12.2 ± 0.7	12.8 ± 0.5	13.2 ± 0.4	13.7 ± 0.3	p<0.001
Tiempo S2- menarquia (años)	2.4 ± 0.7	2.2 ± 0.7	1.7 ± 0.5	1.2 ± 0.4	0.7 ± 0.3	p<0.001

Resultados expresados como la media ± desviación estándar.
 ANOVA para ambas variables entre los 4 grupos, p<0.001.

Resultados. Niñas con pubertad a los 10-13 años y niñas con pubertad avanzada.

Las niñas presentan la menarquia a una edad más temprana cuanto más temprano es el inicio puberal. Así las niñas con un inicio puberal a los 8 años presentan la menarquia a los 10.4 ± 0.7 años, siendo las niñas con inicio puberal a los 13 años las que presentan su menarquia a una edad más tardía 13.7 ± 0.1 años.

Sin embargo, al analizar el tiempo hasta la menarquia, vemos que cuanto más temprano es el inicio puberal mayor es el tiempo que transcurre entre ese momento del inicio puberal y la aparición de la menarquia 2.4 ± 0.7 ; 2.2 ± 0.7 ; 1.7 ± 0.5 ; 1.2 ± 0.4 y 0.7 ± 0.3 años para el inicio puberal a los 8, 10, 11, 12 y 13 años respectivamente ($p < 0.001$). Así las niñas que inician su pubertad a los 8 años tardan más en presentar su menarquia 2.4 ± 0.7 años, mientras que las niñas que inician su pubertad a los 13 años la presentan en sólo 0.7 ± 0.3 años.

3.3) Proceso del crecimiento puberal según la edad de inicio puberal

Valoramos el proceso biológico del crecimiento puberal –[Tabla 28](#)–, comparando la duración puberal y el incremento puberal en talla entre los diferentes grupos madurativos, tal y como habíamos hecho anteriormente en los dos estudios por separado.

En este caso, incluimos también la talla al inicio puberal, la talla final y la talla final para realizar las comparaciones, entre grupos y en cada subgrupo de niñas.

Resultados. Niñas con pubertad a los 10-13 años y niñas con pubertad avanzada.

Tabla 28. Comparación de la talla final y características del desarrollo puberal en los distintos grupos de edad de inicio puberal.

	<i>Edad inicio puberal (n)</i>					ANOVA‡
	8 años (32)	10 años (37)	11 años (47)	12 años (19)	13 años (13)	
Talla inicio (cm)	134.1 ± 6.3	139.5 ± 5.7	142.4 ± 5.3	146.3 ± 6.2	149.9 ± 6.1	p<0.001
Incremento puberal (cm)	28.0 ± 4.2	22.0 ± 3.6	19.1 ± 2.6	16.1 ± 2.7	13.1 ± 4.5	p<0.001
Duración puberal (años)	5.1 ± 0.8	4.2 ± 0.8	3.7 ± 0.8	3.2 ± 0.6	2.2 ± 0.8	p<0.001
Talla diana (cm)	156.0 ± 5.4	157.5 ± 4.5	158.7 ± 5.3	156.7 ± 5.8	156.9 ± 3.8	NS
Talla final (cm)	160.9 ± 5.4	161.5 ± 6.3	162.2 ± 5.3	162.9 ± 5.8	164.0 ± 4.3	NS
t-test TF-TD§	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01	

Resultados expresados como la media ± desviación estándar.

§ t-test entre la talla final y la talla diana para cada subgrupo de niñas, p< 0.01.

‡ ANOVA para las 5 variables entre grupos. p < 0.001. NS: no estadísticamente significativo.

Resultados. Niñas con pubertad a los 10-13 años y niñas con pubertad avanzada.

Como ya habíamos visto en la gráfico anterior –Gráfico 20– la talla al inicio puberal es tanto menor cuanto más temprano es el inicio puberal ($p < 0.001$). A pesar de estas diferencias en talla en el momento de inicio puberal y durante todo el desarrollo puberal, al analizar la talla final en los diferentes grupos, no hallamos diferencias estadísticamente significativas.

En segundo lugar, tanto la duración del crecimiento puberal y el incremento puberal en talla –Tabla 28– son mayores cuanto más temprano es el inicio puberal ($p < 0.001$). Las niñas con un inicio puberal más temprano, por ejemplo a los 8 años, son aproximadamente 15 cm más bajas en el momento de inicio de su pubertad (134.1 ± 6.3 cm) que las niñas que empiezan su pubertad a los 13 años (149.9 ± 6.1 cm), pero crecen durante más tiempo (5.1 ± 0.8 versus 2.2 ± 0.8 años) y crecen más centímetros (28.0 ± 4.2 versus 13.1 ± 4.5 cm) respecto a las niñas con edad de inicio puberal a los 13 años. Con todo ello, compensan su menor talla al inicio puberal y hace que no se observen diferencias significativas en el promedio de la talla final de los diferentes grupos ($p = \text{NS}$).

En tercer lugar, todas las niñas presentan una talla diana similar ($p = \text{NS}$) y en todos los casos la talla final alcanzada es superior a la talla diana ($p < 0.01$). La talla diana es superada en promedio 4.9, 4, 4, 6 y 8 cm en el grupo de niñas con inicio puberal a los 8, 10, 11, 12 y 13 años respectivamente, por lo que en todos los casos la talla final alcanzada es superior al potencial genético de crecimiento de cada subgrupo.

Hemos comprobado que las niñas con inicio puberal a los 8 años tienen unas características del proceso del crecimiento puberal similares a las de las niñas con inicio puberal a edades consideradas tradicionalmente normales. Los mecanismos compensadores entre menor talla al inicio puberal, mayor duración y incremento puberal en talla y mayor tiempo hasta la menarquia, son de suficiente magnitud para lograr que estas niñas con pubertad avanzada alcancen una talla final similar a la talla final de las niñas con inicio puberal a los 10, 11, 12 y 13 años. Además en todos los grupos, sus tallas finales son superiores a sus respectivas tallas diana.

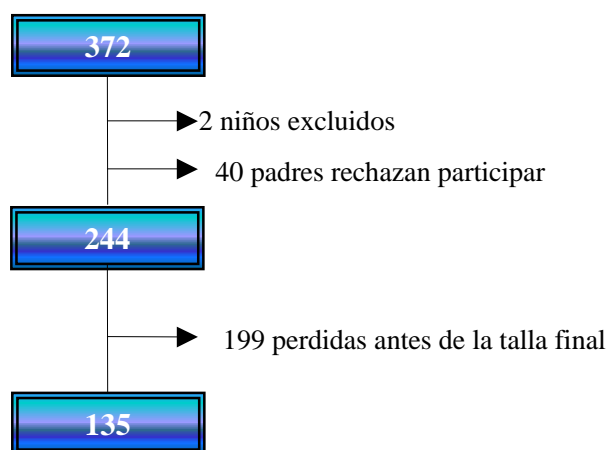
4) Proceso biológico del crecimiento y desarrollo puberal en niños con inicio puberal entre los 11 y 14 años

4.1) Características de la muestra de niños

En el estudio longitudinal de la cohorte de niños, la población de estudio estaba constituida por todos los niños escolarizados nacidos en Reus el primer semestre de 1976 y que en el momento de inicio del estudio tenían 11 años.

A partir del censo de la ciudad de Reus de 1981 (86.000 habitantes, en aquel momento) se identificaron 376 niños –Gráfico 21–. Dos fueron excluidos del estudio por cumplir algún criterio de exclusión. Después de explicar el estudio a sus progenitores o sus tutores, 40 rechazaron su inclusión en el estudio por lo que la muestra inicial quedó constituida por 244 niños. Se analizaron si se producían diferencias entre los que finalmente accedieron a participar y los que no, analizando su distribución en las escuelas de Reus, y no se hallaron diferencias estadísticamente significativas.

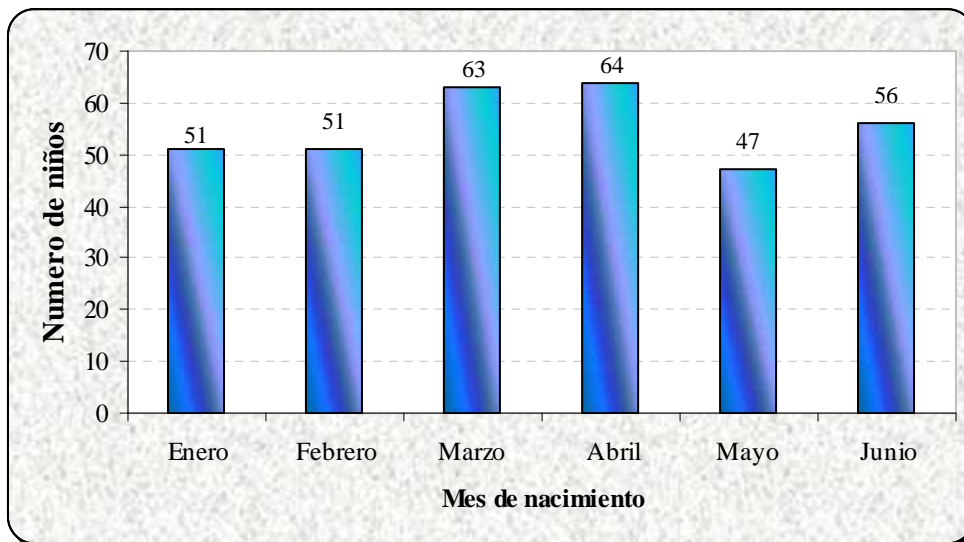
Gráfico 21. Diagrama de pérdidas del cohorte de niños.



Resultados. Estudio de niños con inicio puberal entre los 11 y 14 años de edad

En el –Gráfico 22– vemos la distribución de los niños participantes en función del mes de su nacimiento. Podemos observar que los niños están distribuidos uniformemente en todos los meses del primer semestre del año.

Gráfico 22. Distribución de los niños en función del mes de nacimiento.



Analizamos también la distribución de los niños en función del centro escolar al que acudían (datos no mostrados). La mayoría iba a centros públicos (66 %), mientras que sólo un 34 % acudía a centros privados.

Al igual que en el caso del estudio de las niñas, el hecho de tratarse de un estudio longitudinal, conllevó pérdidas a lo largo de los diferentes años de seguimiento. Los motivos de abandono del estudio fueron el deseo de no continuar con el seguimiento y también el cambio de domicilio. Esto fue más notable a partir de la quinta visita.

En la –Tabla 29– mostramos la participación de los voluntarios a lo largo de los distintos años en que fueron llamados a participar.

Tabla 29. Participación de los niños en los diferentes años del estudio.

Año	Niños
1987	334 (100%)
1988	311 (93.1%)
1989	292 (87.4%)
1990	260 (77.8%)
1991	175 (52.4%)
1994	152 (45.5%)
1995	-
1996	135 (39.3%)
1997	-

Para comprobar que los sujetos que no acudían a una determinada visita, no diferían en la talla respecto a aquellos niños que continuaban viniendo a las exploraciones, realizábamos un t-test de datos no apareados, entre los valores de talla del año anterior en que no acudían los sujetos, del grupo que dejaba de colaborar, frente al valor medio de la talla del grupo que seguía colaborando. No se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos, por lo que asumimos que el 39.3 % de niños que mantuvo su colaboración hasta el final no difería de los niños que dejaron progresivamente de acudir a las evaluaciones del estudio.

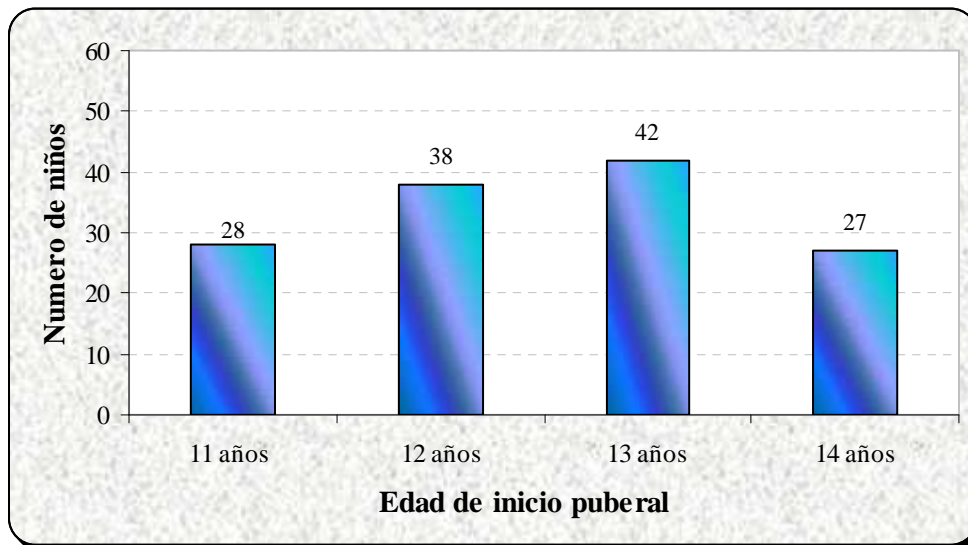
La muestra de estudio del presente trabajo, únicamente incluye, aquellos niños que participaron en el estudio el tiempo suficiente para poder definir claramente la edad de inicio puberal y la talla final. La muestra final quedo constituida por **135 niños** –Gráfico 21–. Agrupamos a los niños en función de edad de inicio puberal y se constituyeron los siguientes grupos –Gráfico 21–:

- grupo 1 con inicio puberal a los 11 años (n=28), 20.74% de la muestra total.
- grupo 2 con inicio puberal a los 12 años (n=38), 28.14% de la muestra total.
- grupo 3 con inicio puberal a los 13 años (n=42), 31.11% de la muestra total.
- grupo 4 con inicio puberal a los 14 años (n=27), 20.0 % de la muestra total.

La distribución de la muestra según la edad del inicio puberal se muestra en el –Gráfico 23–.

Resultados. Estudio de niños con inicio puberal entre los 11 y 14 años de edad

Gráfico 23. Distribución de los niños en función de la edad de inicio puberal.



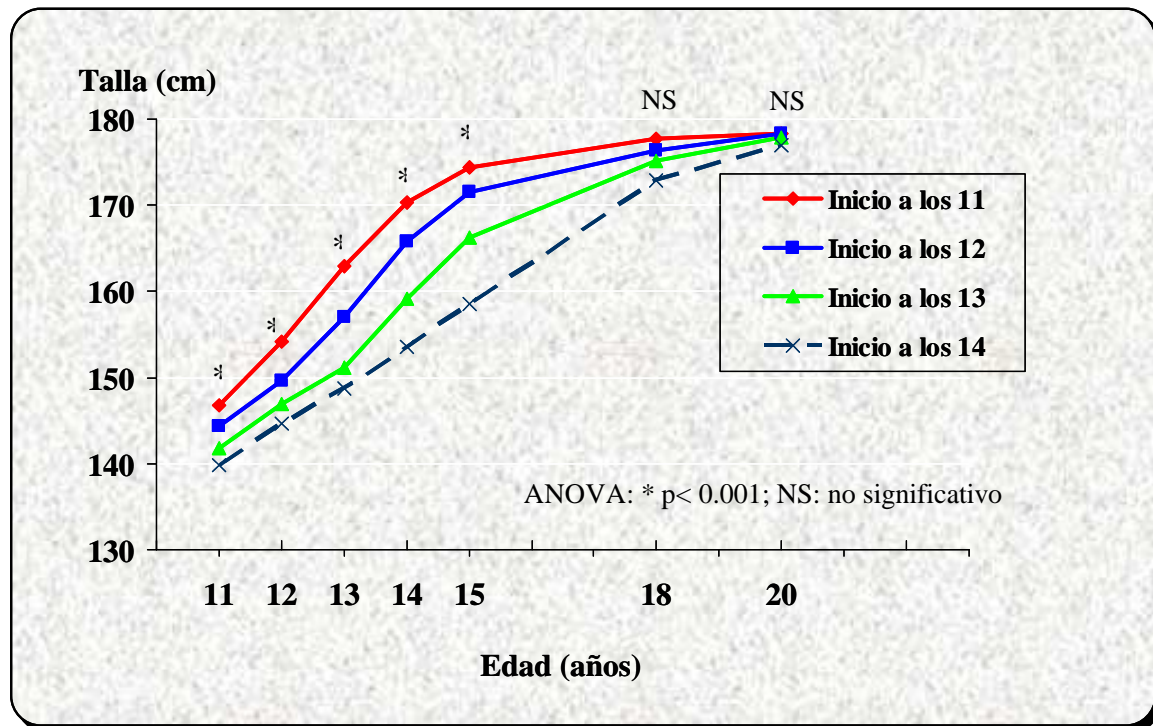
Un gran número de niños de la muestra presenta el inicio puberal entre a los 12 y a los 13 años (80% de la muestra total).

4.2) Curvas de crecimiento en talla en los diferentes grupos

De manera análoga al procedimiento que realizamos en la cohorte de niñas, pasamos a estudiar si se producen diferencias en el crecimiento de los diferentes grupos madurativos de niños, con un inicio puberal entre los 11 y 14 años.

En primer lugar y en el –Gráfico 24– mostramos la evolución de las curvas de crecimiento en talla en función de la edad cronológica.

Gráfico 24. Crecimiento en talla en los diferentes grupos de niños con inicio puberal normal.

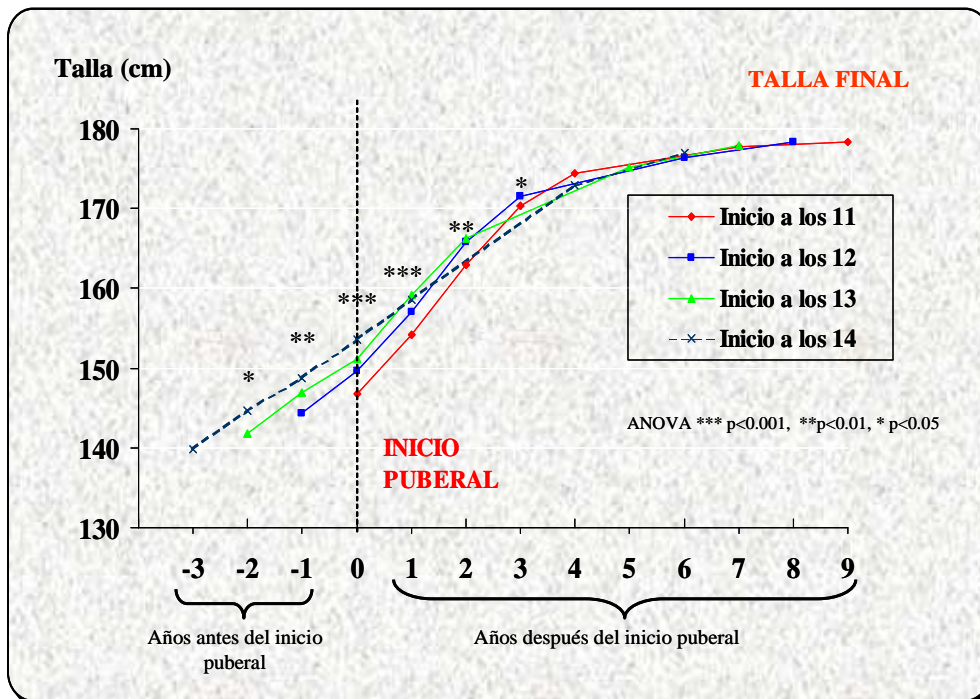


Observamos que se producen diferencias significativas en la talla entre los diferentes grupos hasta los 15 años de edad, siendo a una misma edad cronológica los niños con un inicio puberal más temprano más altos que los niños que inician su pubertad más tarde. A pesar de estas diferencias en la talla a lo largo del proceso de crecimiento no hallamos diferencias en la talla final entre los 4 grupos ($p=NS$).

En segundo lugar y en el –Gráfico 25– analizamos la evolución de las curvas de crecimiento en talla en función del momento del inicio puberal, y en los cuatro grupos madurativos.

Resultados. Estudio de niños con inicio puberal entre los 11 y 14 años de edad

Gráfico 25. Crecimiento en talla en función del momento de inicio de la pubertad en los cuatro grupos madurativos.



Cuanto más temprano es el inicio puberal, menor es la talla en el momento del inicio puberal. Así por ejemplo los niños que inician la pubertad a los 11 años son más bajos en el momento de inicio puberal que los niños que la inician más tarde a los 12, 13 y 14 años. Se establece en este caso la relación inversa a la que observábamos al analizar la talla en función de la edad cronológica, y es que cuanto más tarde es el inicio puberal, la talla en ese momento característico del inicio puberal, es mayor.

Estas diferencias se observan durante todo el desarrollo puberal, durante los años previos al inicio puberal y en los años posteriores a dicho inicio. Sin embargo, al final del desarrollo, no observamos diferencias significativas entre grupos.

4.3) Relación entre las tallas finales, tallas al inicio y sus tallas diana

En la –Tabla 30– mostramos la talla al inicio puberal, la talla final y la talla diana para los diferentes grupos madurativos, en un intento de conocer si las diferencias en talla observadas anteriormente en el momento del inicio puberal –Gráfico 25–, que no se traducen en tallas finales diferentes significativamente, permiten que todos los grupos madurativos alcancen una talla final de acuerdo a la que se esperaría según su talla diana.

Resultados. Estudio de niños con inicio puberal entre los 11 y 14 años de edad

Tabla 30. Comparación de la talla al inicio puberal, la talla diana y la talla final entre los cuatro grupos de niños con diferente edad de inicio puberal.

	Edad inicio puberal (n)				ANOVA
	11 años (28)	12 años (38)	13 años (42)	14 años (27)	
Talla inicio (cm)*	146.7 ± 4.8	149.7 ± 5.0	151.2 ± 5.9	153.6 ± 6.0	p< 0.001
Talla diana (cm)	168.0 ± 4.1	172.8 ± 4.2	170.0 ± 4.5	171.1 ± 5.8	p< 0.001
Talla final (cm)	176.2 ± 4.6	175.6 ± 6.4	173.7 ± 5.7	174.5 ± 5.5	NS
t-test TF-TD§	p<0.001	p<0.05	p<0.001	p<0.05	

* media ± desviación estándar

§ t-test entre la talla final y la talla diana: en cada subgrupo 11 años (p<0.001); 12 años (p=0.027); 13 años (p<0.001); 14 años (p=0.032). ANOVA para cada variable entre los 4 grupos. NS: no estadísticamente significativo.

Resultados. Estudio de niños con inicio puberal entre los 11 y 14 años de edad

La talla en el momento de inicio puberal es menor cuanto más temprano es el inicio puberal. Así, los niños con un inicio puberal a los 11 años son en el momento de iniciar su pubertad unos 7 cm más bajos (146.7 ± 4.8 cm) que los niños de 14 años cuando inician su pubertad (153.6 ± 6.0 cm). A medida que aumenta la edad de inicio puberal, aumenta la talla en ese momento característico de la maduración puberal.

Cuando comparamos la talla final con la talla diana, observamos que en los cuatro grupos la talla final es significativamente superior a la talla diana de cada grupo (11 años ($p < 0.001$); 12 años ($p = 0.027$); 13 años ($p < 0.001$); 14 años ($p = 0.032$)).

A pesar de las diferencias en talla entre los distintos grupos en el momento del inicio puberal no existen diferencias significativas entre las tallas finales de los cuatro grupos ($p = \text{NS}$).

4.4) Proceso del crecimiento puberal en los diferentes grupos

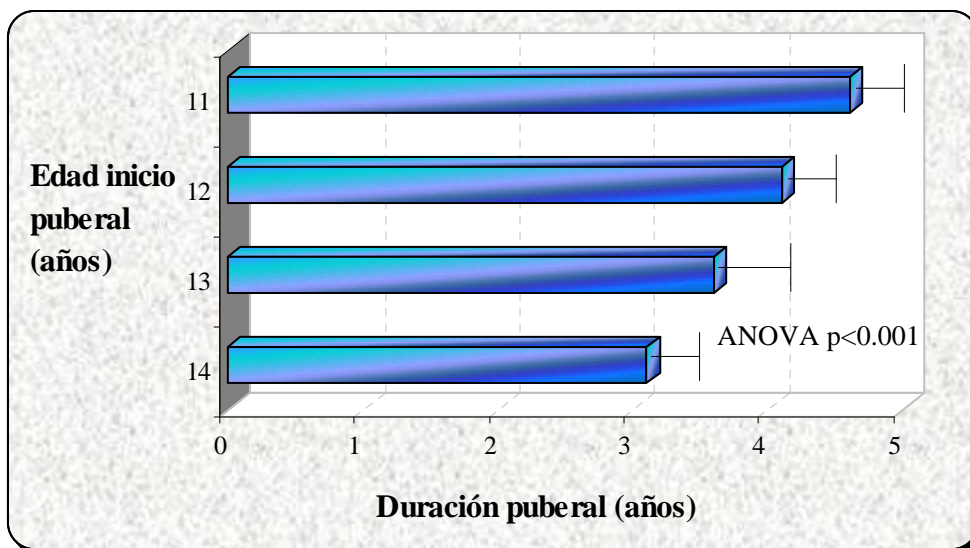
En el caso de los niños, el proceso del crecimiento puberal lo analizamos también en función de la duración puberal y el crecimiento puberal.

En primer lugar calculamos la duración puberal en los cuatro grupos madurativos, como el tiempo que transcurre desde la edad de inicio de la pubertad hasta la edad de adquisición de la talla final y mostramos los resultados en el [Gráfico 26](#).

Los niños que inician su pubertad a los 11 años presentan una mayor duración del crecimiento puberal que los niños que inician su pubertad a los 14 años (4.6 ± 0.73 versus 3.1 ± 0.5 años. t-test entre ambos, $p < 0.001$), por lo que su menor talla al inicio puberal estaría en parte compensada por una mayor duración de su crecimiento puberal.

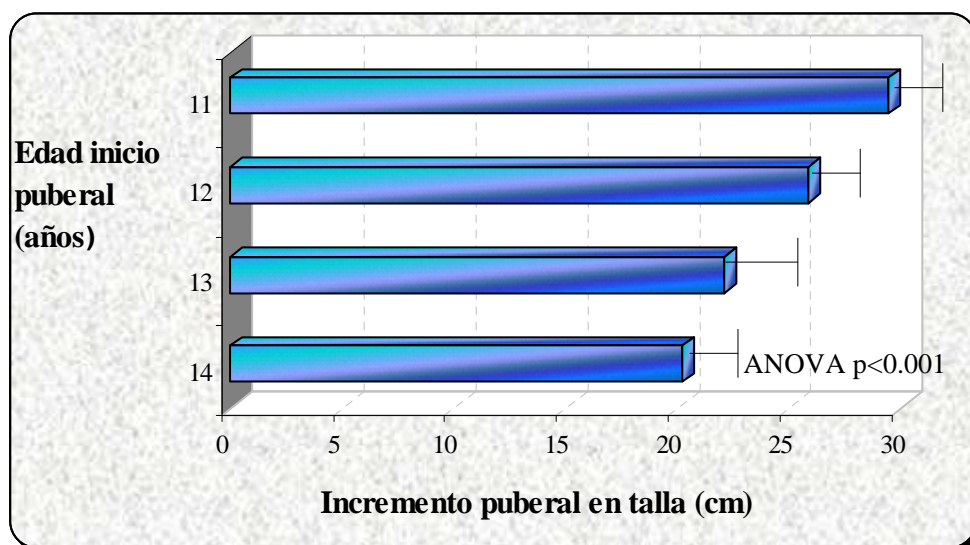
Resultados. Estudio de niños con inicio puberal entre los 11 y 14 años de edad

Gráfico 26. Duración puberal (años) para los diferentes grupos de niños con diferente edad de inicio puberal.



En segundo lugar analizamos el incremento puberal en talla –Gráfico 27–, definido como la diferencia entre la talla final y la talla al inicio puberal.

Gráfico 27. Incremento puberal en talla (cm) para los diferentes grupos de niños con diferente edad de inicio puberal.



Resultados. Estudio de niños con inicio puberal entre los 11 y 14 años de edad

En este caso, el incremento puberal es diferente entre los grupos ($p < 0.001$), siendo significativamente superior en los niños con inicio puberal a los 11 años en comparación con los niños con inicio puberal a los 14 años (29.4 ± 3.6 frente a 20.5 ± 3.5 cm, t-test entre ambos $p < 0.001$).

Por tanto, el crecimiento puberal en talla es otro mecanismo que ayuda a compensar la menor talla al inicio puberal en aquellos niños con edad de inicio puberal más temprana, y que junto con la duración del crecimiento puberal contribuye a que no se produzcan diferencias significativas en la talla final.

Estos son los resultados del estudio longitudinal de cohorte de los niños con inicio puberal a edades consideradas tradicionalmente normales y a continuación se presentan los resultados del estudio de niños con pubertad diferida.

5) Efectos del tratamiento farmacológico con testosterona frente a un grupo control y descripción del proceso biológico del crecimiento y desarrollo puberal en niños con pubertad diferida

5.1) Características de la muestra de niños con pubertad diferida

Se identificaron en la consulta de Endocrinología Pediátrica del Hospital San Joan de Reus, 38 niños que todavía no iniciaban su pubertad a los 14 años que constituyeron la población de estudio. Seis niños fueron excluidos del estudio por abandono del estudio antes de la adquisición de la talla final.

La muestra final quedó constituida por 32 niños: 17 niños pertenecientes al grupo control y 15 niños pertenecientes al grupo tratado con testosterona depot durante 6 meses.

5.2) Características de ambos grupos al inicio del estudio

Se analizaron las características antropométricas, de maduración sexual y la edad ósea en el momento de inicio del estudio, así como las tallas de los progenitores –[Tabla 31](#)–.

Observamos que ambos grupos presentan en el momento de inicio del estudio, características similares (p=NS).

La edad del grupo control es similar a la edad del grupo tratado (p=NS). Ambos grupos son comparables en cuanto a sus características antropométricas (peso, talla e índice de masa corporal).

El desarrollo sexual es similar entre ambos grupos: con un porcentaje de niños que presentan un estadio G1 y G2 similar en el grupo control y tratado, y un índice de volumen testicular similar de 4.12 ± 1.22 para el grupo control y de 4.15 ± 1.11 para el grupo tratado (p=NS).

Tabla 31. Características del grupo control y tratado al inicio del estudio.

Características al inicio	Grupo control (n=15)	Grupo tratado (n=17)	t-test*
Edad inicio	14.02 ± 0.1	14.1 ± 0.2	NS
Peso (kg)	46.2 ± 8.1	41.1 ± 8.2	NS
Talla (cm)	151.8 ± 5.7	149.1 ± 4.5	NS
IMC (kg/m²)	12.2 ± 0.9	12.2 ± 0.9	NS
Volumen testicular (ml)	4.1 ± 1.2	4.2 ± 1.1	NS
Caracteres sexuales§	G1 31.2% G2 68.8%	G1 33.3% G2 66.7%	NS§§
Velocidad crecimiento (cm/año)	4.7 ± 1.0	4.7 ± 1.7	NS
Edad ósea (años)	ND	12.9 ± 1.0	ND
Talla madre (cm)	156.3 ± 4.8	155.8 ± 5.6	NS
Talla padre (cm)	173.0 ± 9.0	170.2 ± 9.9	NS

Datos expresados como la media ± desviación estándar. § Datos expresados como porcentajes.

* t-test datos no apareados entre la media del grupo control y la media del grupo tratado. NS: no estadísticamente significativo.

§§ Chi cuadrado entre los porcentajes del grupo control y del grupo tratado. NS: no estadísticamente significativo.

ND: datos no disponibles

En cuanto a la edad ósea sólo disponemos de este dato en el grupo tratado apreciándose un retraso de aproximadamente 2 años, 12.87 ± 1.02 , de dicha edad ósea respecto a la edad cronológica 14.1 ± 0.2 .

Por lo que se refiere a la talla de los progenitores, tanto la talla de la madre como la talla del padre son similares en ambos grupos ($p=NS$, para ambas variables), por lo que podríamos deducir que tanto el grupo control como el grupo tratado presentan un potencial genético de crecimiento similar.

Resultados. Estudio de niños pubertad diferida.

Al inicio del estudio se realizaron estudios hormonales (datos no mostrados), en los que todos los niños presentaban valores normales de las hormonas tiroideas y valores de testosterona prepuberales, indicando con ello el no inicio de la pubertad. Se realizó el test de estimulación de la GnRH (Test de Luforan), obteniéndose una respuesta de las gonadotropinas de características prepuberal. En algunos niños, que presentaban una velocidad de crecimiento muy baja para la edad, se realizó un test de estimulación de la hormona de crecimiento (test de clonidina o test de glucagón/propranolol), y en todos los casos se obtuvo una respuesta normal de dicha hormona.

5.3) Efecto del tratamiento sobre las diferentes variables

A continuación se analiza con más detalle algunas variables y en otras se evalúa su seguimiento hasta el final del estudio, para comparar los efectos del tratamiento a corto, medio y largo plazo en relación con su evolución en el grupo control.

a) Efecto del tratamiento sobre la maduración ósea (grupo tratado)

Los resultados del análisis de la maduración ósea en el grupo tratado se muestran en la [Tabla 32](#).

Tabla 32. Incremento de la edad ósea en el grupo tratado durante el año posterior al inicio del tratamiento.

Incremento de la edad ósea (años)	
A los 6 meses	0.37 ± 0.21
Al año	0.85 ± 0.35

Datos expresados como la media \pm desviación estándar

Al año de iniciarse el tratamiento se produce un incremento total de la edad ósea de 0.85 ± 0.35 años, no superior al incremento que se produce en la edad cronológica durante el mismo intervalo de tiempo (1.0 años).

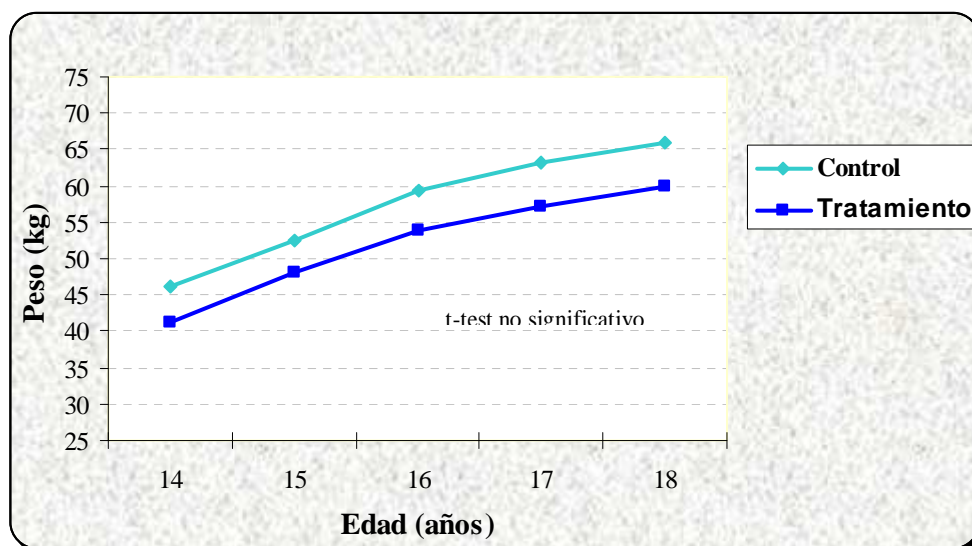
Resultados. Estudio de niños pubertad diferida.

En el momento de inicio del tratamiento, el grupo tratado presenta una maduración ósea de 12.87 ± 1.02 años. A los 6 meses de tratamiento la edad ósea es de 13.21 ± 0.9 años y al año de iniciar el tratamiento la edad ósea es de 13.72 ± 0.92 persistiendo un retraso de 1.37 ± 0.89 años respecto la edad cronológica.

b) Efecto del tratamiento sobre el peso y la composición corporal

En el –Gráfico 28– mostramos las variaciones del peso corporal para ambos grupos durante todo el estudio.

Gráfico 28. Evolución del peso para el grupo control y grupo tratado a lo largo del estudio.



Si bien con una diferencia clínica de 5 kilos de peso, no se evidenciaron diferencias significativas en el peso de ambos grupos ni al inicio del estudio, ni a lo largo de éste, manteniéndose un peso mayor (en aproximadamente ± 5 kg) en el grupo control durante todo el estudio.

Con el tratamiento y la evolución normal de la pubertad se produce un incremento progresivo en el peso similar en ambos grupos, que pasa de 46.15 ± 8.05 kg al inicio del estudio a 66.07 ± 11.37 kg a la edad de 18 años en el grupo control; y de 41.09 ± 8.17 kg a 59.95 ± 8.37 kg en el grupo tratado ($p=NS$), en el mismo periodo de tiempo.

Resultados. Estudio de niños pubertad diferida.

La evolución del índice de masa corporal (IMC) la presentamos en la –Tabla 33–.

Tabla 33. Evolución del índice de masa corporal con la edad, para el grupo control y el grupo tratado.

	<i>IMC</i> (kg/m ²)		
	Control	Tratamiento	t-test*
Inicio	19.91 ± 2.58	18.47 ± 2.81	NS
Al año	20.70 ± 2.88	19.34 ± 2.74	NS
A los 2 años	21.35 ± 2.47	18.79 ± 2.34	NS
A los 3 años	21.65 ± 2.81	19.98 ± 2.55	NS
A los 4 años	22.14 ± 3.42	20.42 ± 2.7	NS

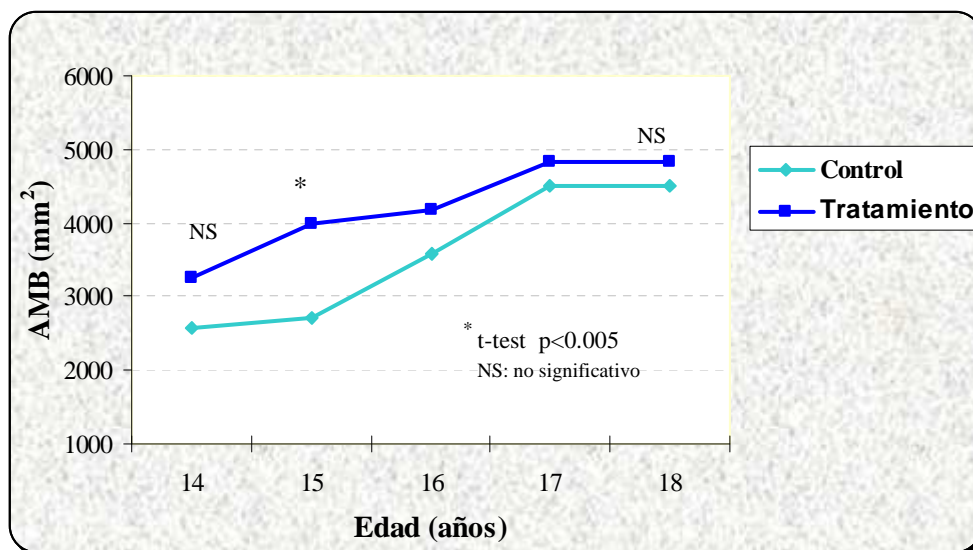
Datos expresados como la media ± desviación estándar

* t-test datos no apareados entre ambos grupos. NS: no estadísticamente significativo.

Observamos una evolución similar en ambos grupos durante todo el estudio ($p=NS$), aunque el grupo control tiende a tener un IMC levemente superior, en más de una unidad aproximadamente, al IMC del grupo tratado (diferencias no significativas). A cuatro años del inicio del estudio (edad cronológica de 18), se mantiene la ausencia de diferencias significativas entre los dos grupos.

Si bien la evolución del peso y del IMC son similares en ambos grupos, nos planteamos si entre grupos se habían producido diferencias en la evolución de su composición corporal. Para ello analizamos, el área muscular del brazo –Gráfico 29–, como medida indirecta de la masa magra corporal.

Gráfico 29. Evolución del área muscular del brazo (AMB) en ambos grupos a lo largo del estudio.



Observamos que ambos grupos presentan un área muscular similar en el momento de inicio del estudio. Durante el año posterior al inicio, se produce un notable incremento de $952 \pm 289 \text{ mm}^2$ en el grupo tratado y uno leve de $149 \pm 742 \text{ mm}^2$ en el grupo control ($p < 0.005$), dando como resultado un área muscular a la edad de 15 años significativamente superior en el grupo tratado respecto al grupo control (3980 ± 350 versus $2720 \pm 299 \text{ mm}^2$ respectivamente, $p < 0.005$). A partir de esta edad la evolución posterior del área muscular del brazo lleva a ambos grupos a una situación similar y no se observan diferencias significativas entre ambos.

A la edad de 18 años ambos grupos presentan un área muscular del brazo similar (4498 ± 1228 versus $4822 \pm 666 \text{ mm}^2$ para el grupo control y el grupo tratado respectivamente, $p = \text{NS}$).

c) Efecto del tratamiento sobre la maduración sexual

La maduración sexual, se valoró de dos forma diferentes: en primer lugar analizamos la evolución de los caracteres sexuales secundarios en ambos grupos –Tabla 34– y en segundo lugar la evolución del índice del volumen testicular –Gráfico 30–.

En el primer caso, los resultados se expresan como el porcentaje de niños que pasan de un estadio puberal a otro –Tabla 34–.

Tabla 34. Evolución del desarrollo de los genitales externos en el grupo tratado y en el grupo control.

	Control	Tratamiento
Inicio	G₁ 31.25% G₂ 68.8% G₃ 0% G₄ 0% G₅ 0%	G₁ 33.3% G₂ 66.7% G₃ 0% G₄ 0% G₅ 0%
Al año	G₁ 6.25% G₂ 56.25% G₃ 37.5% G₄ 0% G₅ 0%	G₁ 0% G₂ 6.6% G₃ 53.3% G₄ 40% G₅ 0%
A los 5 años	G₅ 100%	G₅ 100%

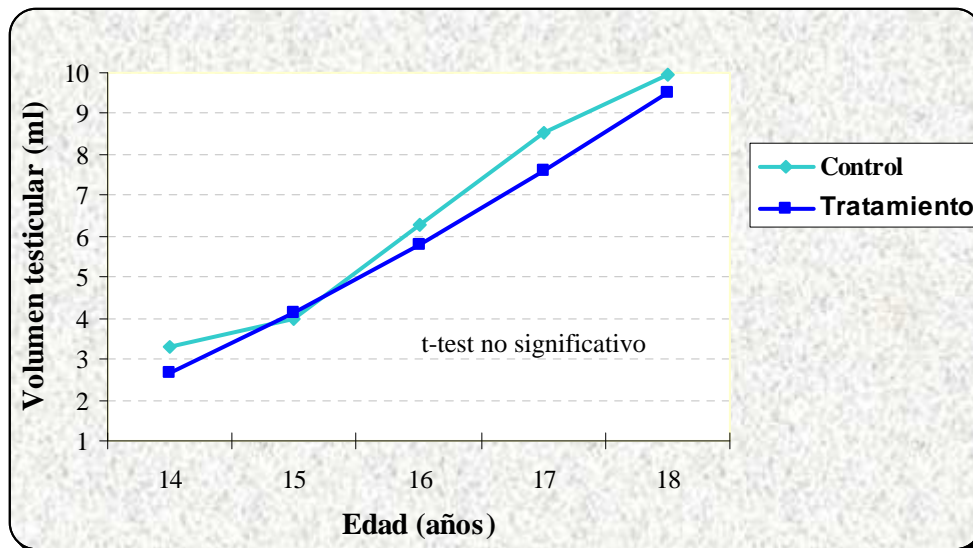
En el momento del inicio del estudio, en ambos grupos, aproximadamente un 30% de los niños se encuentra en un estadio G1 y casi un 70% en un estadio G2 del desarrollo genital.

Al año de iniciarse el estudio, vemos que en el grupo tratado se produce un avance madurativo más rápido con respecto al grupo control, con un 53.3% de niños en estadio G3 y un 40% en estadio G4, mientras que en el grupo control, un 6.25% de niños presentan todavía un estadio G1 y ninguno ha evolucionado a G4.

A los 5 años, en ambos grupos, todos los niños presentan unos caracteres sexuales propios del adulto (G5).

Como se anticipó en párrafos anteriores, en segundo lugar, analizamos la evolución del índice del volumen testicular –Gráfico 30–.

Gráfico 30. Evolución del índice del volumen testicular para el grupo control y grupo tratado.



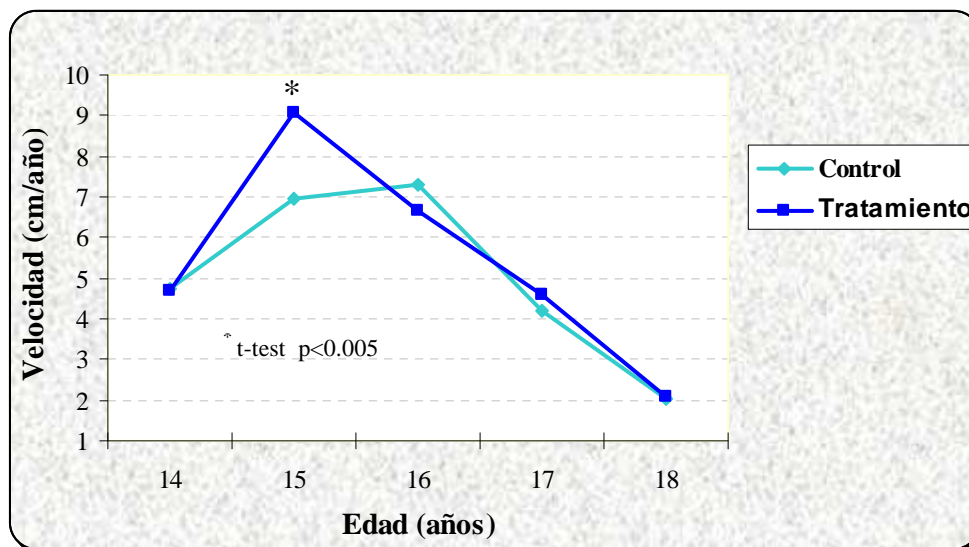
El promedio del índice del volumen testicular es similar en ambos grupos durante todo el periodo de observación ($p=NS$, entre ambos grupos). El incremento del volumen testicular durante el año siguiente al inicio del tratamiento es similar para ambos grupos: 2.3 ± 1.51 ml para el grupo tratado y 2.15 ± 0.54 ml para el grupo control ($p=NS$).

d) Efecto del tratamiento sobre la velocidad de crecimiento

Analizamos si el tratamiento ejerce un efecto sobre la velocidad de crecimiento –Gráfico 31–.

En el momento de inicio del tratamiento, ambos grupos presentan una velocidad de crecimiento similar (4.72 ± 0.99 cm / año frente 4.67 ± 1.72 cm / año para el grupo control y grupo tratado respectivamente, $p=NS$).

Gráfico 31. Evolución de la velocidad de crecimiento en ambos grupos a lo largo del estudio.



Durante el año posterior al inicio del tratamiento, observamos un rápido incremento en la velocidad de crecimiento en el grupo tratado que pasa de 4.67 ± 1.72 a 9.07 ± 1.11 cm / año en comparación al grupo control que únicamente pasa de 4.72 ± 0.99 a 6.97 ± 1.76 cm / año. Todo ello se traduce en una velocidad de crecimiento a la edad de 15 años significativamente superior en el grupo tratado respecto al grupo control ($p < 0.001$).

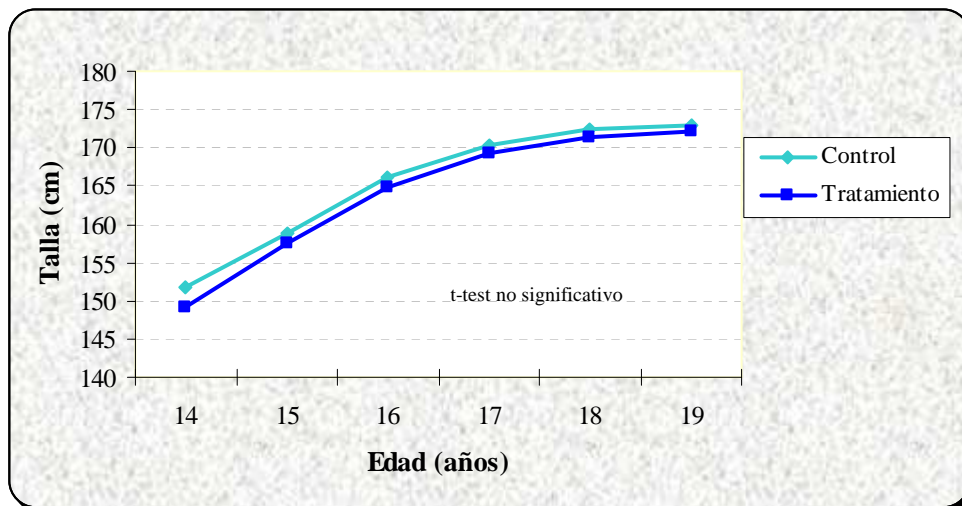
Durante el segundo, tercer y cuarto año después del inicio del tratamiento, se produce una disminución progresiva de la velocidad de crecimiento en ambos grupos sin que lleguen a observarse diferencias significativas entre ellos ($p = \text{NS}$).

A la edad de 18 años (4 años después del inicio del tratamiento), la velocidad de crecimiento para el grupo control y el grupo tratado es de 2.04 ± 0.67 y 2.07 ± 0.5 cm / año respectivamente ($p = \text{NS}$).

e) Efecto del tratamiento sobre el crecimiento puberal en talla y la duración puberal

El –Gráfico 32–, muestra los valores de la talla para ambos grupos a lo largo del estudio, en función de la edad cronológica.

Gráfico 32. Evolución de la talla para el grupo control y grupo tratado a lo largo del estudio.



Ambos grupos presentan una talla similar a la edad de 14 años (151.8 ± 5.72 frente a 149.1 ± 4.46 cm para el grupo control y tratado respectivamente, $p=NS$).

No se observan diferencias significativas a las diferentes edades cronológicas, ni tampoco en la talla final, que a la edad de 19 años es de 172.98 ± 4.4 cm y 172.11 ± 3.94 cm para el grupo control y tratado respectivamente ($p=NS$).

En el gráfico anterior, hemos podido observar como las tallas finales de ambos grupos son similares. Sin embargo, nos planteamos si ambos grupos consiguen alcanzar su potencial genético de crecimiento. Para ello, analizamos en primer lugar la relación entre la talla final y la talla diana y en segundo lugar la relación entre la talla final y la talla media de los progenitores en cada uno de los grupos –[Tabla 35](#)–.

Tabla 35. Talla final, talla media de los progenitores (TMP) y talla diana para ambos grupos.

	Control	Tratamiento	t-test*
Talla final	172.98 ± 4.4	172.11 ± 4.0	NS
Talla media padres	164.17 ± 4.0	162.5 ± 5.6	NS
Talla diana	170.6 ± 4.0	169.1 ± 5.6	NS
t-test			
TF-TD§	NS	SN	
TF-TMPβ	p<0.001	p<0.001	

Datos expresados como la media ± desviación estándar.

* t-test datos no apareados entre la media del grupo control y la media del grupo tratado para las tres variables. NS: no estadísticamente significativo.

§ t-test entre la talla final y la talla diana para el grupo control y tratado. NS: no estadísticamente significativo.

β t-test entre la talla final y la talla media de los progenitores.

Ambos grupos alcanzan una talla final similar a la que se esperaría por su potencial genético de crecimiento. No se observan diferencias estadísticamente significativas al comparar su talla final con su talla diana ($p=NS$), ni en el grupo control ni en el grupo tratado. No obstante tanto el grupo control como el grupo tratado alcanzan una talla final significativamente superior a la talla media de los progenitores ($p<0.001$).

5.4) Proceso biológico de crecimiento puberal.

Para analizar el proceso biológico del crecimiento puberal, al igual como hemos hecho a lo largo del presente trabajo, calculamos en ambos grupos la duración puberal (como el tiempo que transcurre entre el inicio puberal y la adquisición de la talla final) y el incremento puberal en talla (como la ganancia en centímetros entre la talla al inicio puberal y la talla final). En la –Tabla 36– mostramos los resultados obtenidos.

Resultados. Estudio de niños pubertad diferida.

Tabla 36. Proceso biológico del crecimiento puberal en el grupo control y en el grupo tratado.

	Control	Tratamiento	t-test*
Duración puberal (años)	3.28 ± 0.96	3.44 ± 0.45	NS
Incremento puberal (cm)	20.63 ± 2.4	20.82 ± 2.6	NS

Datos expresados como la media ± desviación estándar.

* t-test datos no apareados entre la media del grupo control y la media del grupo tratado para las dos variables. NS: no estadísticamente significativo.

Vemos que ambos grupos presentan una duración y una ganancia puberal en talla similares (p=NS, en ambas variables).

6) Comparación del proceso biológico del crecimiento y desarrollo puberal en niños con pubertad diferida y en niño con inicio puberal entre los 11 y 14 años

El objetivo de este apartado es conocer si se producen diferencias en el proceso biológico del crecimiento y desarrollo puberal entre los niños maduradores tempranos y tardíos, con inicio puberal a los 10 y 14 años, y los niños maduradores tardíos extremos con pubertad diferida (inicio posterior a los 14 años).

En el caso del grupo tratado de los niños con pubertad diferida, más ampliamente expuestos en el apartado anterior de resultados, se desencadena farmacológicamente el desarrollo puberal, por lo que en este apartado se considera únicamente el grupo control como grupo con pubertad diferida y únicamente se utiliza éste grupo para realizar las comparaciones. Puntualizar que los resultados difieren a los descritos en el apartado anterior en algunas variables por una cuestión metodológica. En el estudio anterior los niños se mostraban siempre en función del inicio del estudio, que no correspondía con el inicio de su pubertad.

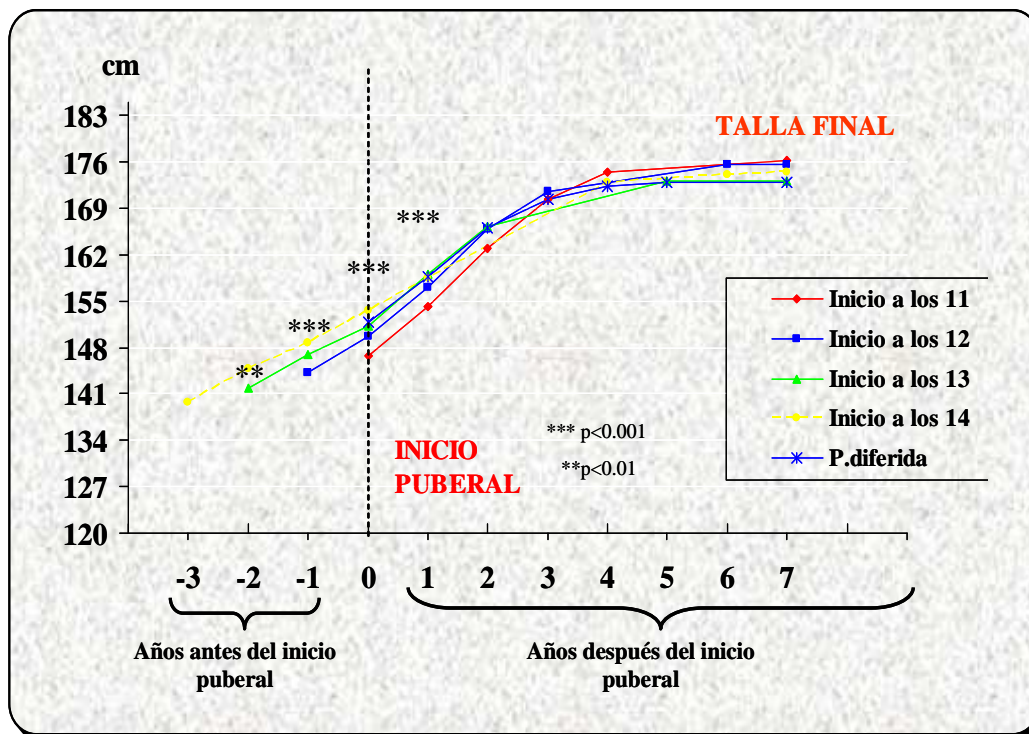
6.1) Evolución de la talla según la edad de inicio puberal en los diferentes grupos

Analizamos la evolución de la talla según el momento del inicio puberal para los niños inicio puberal a los 11, 12, 13 y 14 años y los niños con pubertad diferida –[Gráfico 33](#)–.

La talla es muy diferente en el momento de inicio puberal entre los diferentes grupos ($p < 0.001$). Vemos que los niños con un inicio puberal a los 11 años son, en el momento de inicio de la pubertad, significativamente más bajos (146.7 ± 4.8 cm) que los niños con un inicio puberal a una edad más avanzada a los 12, 13 y 14 años, y que son los niños con un inicio puberal más tardío (a los 14 años) los que presentan una talla mayor en el momento de inicio de su pubertad (155.9 ± 3.9 cm).

Resultados: niños con pubertad entre los 11-14 años y niños con pubertad diferida

Gráfico 33. Evolución de la talla en función del momento de inicio puberal en los grupos de niños con diferente edad de inicio puberal.



Estas diferencias entre grupos en talla en el momento de inicio de la pubertad, se observan en la fase prepuberal, al analizar las tallas dos y un año antes del inicio puberal ($p<0.001$) y en los años posteriores al inicio (dos años después del inicio puberal). Sin embargo, la talla final es similar para todos los grupos ($p=NS$).

6.2) Talla final y talla diana

También analizamos en los diferentes subgrupos la talla al inicio, la talla diana y la talla final – [Tabla 37](#)–.

Resultados: niños con pubertad entre los 11-14 años y niños con pubertad diferida

Tabla 37. Comparación de la talla final y características del desarrollo puberal en los distintos grupos de edad de inicio puberal.

	Edad inicio puberal (n)					ANOVA
	11 años (28)	12 años (38)	13 años (42)	14 años (27)	P.diferida (15)	
Talla inicio (cm)	146.7 ± 4.8	149.7 ± 5.0	151.2 ± 5.9	153.6 ± 6.0	155.9 ± 3.9	p< 0.001
Talla diana (cm)	168.0 ± 4.1	172.8 ± 4.2	170.0 ± 4.5	171.1 ± 5.8	170.2 ± 4.5	p< 0.001
Talla final (cm)	176.2 ± 4.6	175.6 ± 6.4	173.7 ± 5.7	174.5 ± 5.5	172.8 ± 2.8	NS
t-test TF-TD§	p<0.001	p<0.05	p<0.001	p<0.05	p<0.05	

Resultados expresados como la media ± desviación estándar

*** ANOVA entre los 5 grupos para las diferentes variables. NS=no estadísticamente significativo.

§ t-test entre la talla final y su talla diana en cada subgrupo: 11 años (p<0.0001); 12 años (p=0.027); 13 años (p<0.001); 14 años (p=0.032) y grupo de la pubertad diferida (p=0.026).

Resultados: niños con pubertad entre los 11-14 años y niños con pubertad diferida

Como ya habíamos visto en el gráfico anterior –Gráfico 33–, la talla al inicio puberal es menor cuanto más temprano es ese inicio puberal ($p < 0.001$).

Al comparar los maduradores tardíos con inicio a los 14 años con los niños con pubertad diferida, vemos que estos últimos presentan una talla mayor, siguiendo la misma tendencia observada en los grupos de edad de inicio puberal considerados normales.

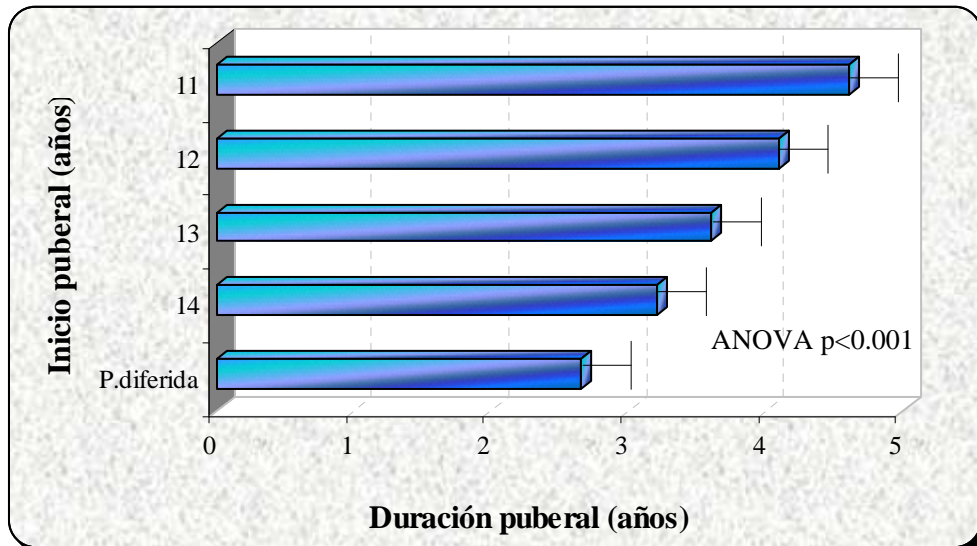
A pesar de estas diferencias en la talla en el momento de inicio puberal y durante todo el desarrollo puberal, al analizar la talla final no se encuentran diferencias significativas en dicha talla final entre los 5 grupos. En este caso los niños visitados en la consulta de endocrinología pediátrica por pubertad diferida, alcanzan una talla final similar a la de los niños de la población general con inicio puberal más temprano ($p = \text{NS}$).

Al analizar la relación que se establece entre la talla final y la talla diana en cada uno de los subgrupos de niños con diferente edad de inicio puberal, vemos que todos los subgrupos de niños presentan una talla diana similar ($p = \text{NS}$). En todos los casos la talla final alcanzada es superior a la talla diana ($p < 0.05$).

6.3) Proceso del crecimiento puberal

En el –Gráfico 34– mostramos los datos de duración puberal para los diferentes grupos madurativos.

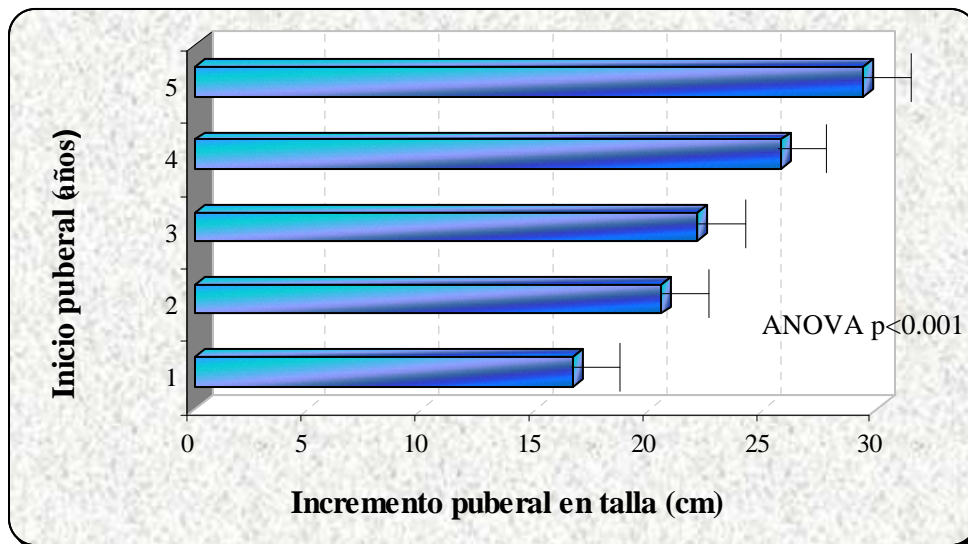
Gráfico 34. Duración puberal (años) en los diferentes grupos de niños con diferente edad de inicio puberal.



Vemos que aquellos niños con un inicio puberal más temprano, presentan una duración puberal mayor que los niños que inician la pubertad a edades más posteriores. Así los niños con un inicio puberal a los 11 años presentan una duración puberal de 4.6 ± 0.73 años, en tanto que los niños con un inicio puberal más tardío (a los 14 años) los que presentan una duración puberal menor de 3.2 ± 0.5 años. Al comparar los niños de 14 años de la población general y los niños con pubertad diferida, observamos que los niños con pubertad diferida presentan una duración menor aún que los niños con inicio puberal a los 14 años (2.65 versus 3.2 años respectivamente, $p < 0.05$).

El incremento puberal en talla muestra una dinámica similar –Gráfico 35–.

Gráfico 35. Incremento puberal en talla (cm) en los diferentes grupos según la edad de inicio puberal.



Aquellos niños con un inicio puberal más tardío presentan un incremento puberal en talla significativamente inferior a los niños con un inicio puberal a edades más tempranas. Así, los niños de la población general con un inicio puberal tardío, presentan una ganancia puberal en talla de aproximadamente 20 centímetros, siendo los niños con un inicio puberal más temprano (a la edad de 11 años) los que presentan un incremento puberal en talla mayor (29.4 ± 3.6 cm). El incremento en talla durante la pubertad, en los dos grupos más tardíos es de aproximadamente 20.5 versus 16.5 cm en los niños con inicio puberal a los 14 años y en los niños con pubertad diferida ($p<0.05$).

Por lo tanto, la dinámica del proceso del crecimiento y desarrollo puberal observada en los niños con pubertad diferida es similar a la observada en los niños con un inicio puberal entre los 11 y 14 años. En el caso de la pubertad diferida, esa maduración puberal más tardía, implica una talla al inicio puberal mayor que en los ritmos madurativos más tempranos. Este fenómeno se acompaña de una duración y un incremento puberal menor, que al final del desarrollo no conllevan diferencias en la talla final entre los diferentes grupos madurativos.

Discusión

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
DINÀMICA DEL PROCESO DE DESARROLLO Y CRECIMIENTO A EDADES DE INICIO PUBERAL NORMALES, TEMPRANA EN NIÑAS Y TARDÍA EN NIÑOS.
Maria Dolores Llop Viñolas
ISBN: 978-84-690-7598-2 / DL: T.1408-2007

DISCUSIÓN

Hemos dividido la discusión en los siguientes apartados:

- 1) Discusión de los resultados obtenidos en niñas con inicio puberal entre los 10 y 13 años y en niños con inicio puberal entre los 11 y 14 años.
- 2) Discusión de los resultados obtenidos en el tratamiento de la pubertad avanzada en relación con un grupo control.
- 3) Discusión de los resultados obtenidos en la comparación del proceso biológico del crecimiento y desarrollo puberal en niñas con inicio puberal entre los 10 y los 13 años y en niñas con pubertad avanzada.
- 4) Discusión de los resultados obtenidos en el tratamiento de la pubertad avanzada en relación con un grupo control.
- 5) Discusión de los resultados obtenidos en la comparación del proceso biológico del crecimiento y desarrollo puberal en niños con inicio puberal entre los 11 y 14 años y en niños con pubertad diferida.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
DINÀMICA DEL PROCESO DE DESARROLLO Y CRECIMIENTO A EDADES DE INICIO PUBERAL NORMALES, TEMPRANA EN NIÑAS Y TARDÍA EN NIÑOS.
Maria Dolores Llop Viñolas
ISBN: 978-84-690-7598-2 / DL: T.1408-2007

1) Discusión de los resultados del proceso biológico del crecimiento y desarrollo puberal en niñas con inicio puberal entre los 10 y 13 años y en niños entre los 11 y 14 años

Cuando analizamos los resultados entre el proceso biológico del crecimiento y desarrollo puberal en niñas (Apartado 1 de Resultados) y niños (Apartado 4 de Resultados) con edades de inicio puberal consideradas normales y en los que no se realiza intervención farmacológica, observamos una gran similitud y paralelismo en los resultados obtenidos en niñas y niños.

Es por esta razón, que en este apartado decidimos realizar su discusión de forma conjunta, haciendo primero referencia a las niñas y después de forma breve a los niños y, de este modo, seguir el orden de exposición seguido en todo el trabajo.

1.1) Justificación del estudio

En el momento de iniciarse el estudio, en el año 1987, existían algunos estudios longitudinales que aportaban datos sobre crecimiento y algunos sobre desarrollo puberal realizados en la población suiza^{144,145}, inglesa^{140,146,322}, estadounidense³²³ y escandinava³²⁴, pero no existían datos sobre nuestra población y no se conocía con exactitud, aunque sí se intuían, diferencias en el desarrollo puberal entre unos niños y otros. Por este motivo, se inició un estudio longitudinal, en nuestra población, centrado en las edades en las que se produce el desarrollo puberal.

1.2) Discusión metodológica

a) Características de la muestra y tamaño muestral

El estudio contaba en su inicio con 244 niñas y 334 niños, todos los que habían nacido los primeros 6 meses de 1977 y 1976 respectivamente. La razón de la elección de este criterio fue por una cuestión práctica, ya que así se organizaba la recogida de datos durante los primeros 6 meses del año y durante los seis meses siguientes se realizaba la captura y depuración de los datos.

Discusión: niñas con inicio puberal entre 10 y 13 años y niños con inicio entre 11 y 14 años

Tanto en las niñas –Gráfico 8– como en los niños –Gráfico 22– hemos observado se distribuyen uniformemente en todos los meses del semestre.

A pesar del intento de fidelización de la muestra (cartas a los padres durante los primeros años, colaboración con los profesores de las escuelas y a través de cartas, cartas a los niños en los últimos años, llamadas telefónicas, información a los padres) con el paso de los años se fueron produciendo pérdidas, siendo los principales motivos “abandono del estudio” y “cambio de domicilio”. El estudio finalizó con un 47.5% y un 39.3% de las niñas y de los niños respectivamente. Como ya hemos visto en resultados en ninguno de los dos sexos se observaron diferencias significativas en la talla entre los sujetos perdidos y los sujetos que siguieron el estudio.

b) Determinación del estadio puberal

Tanto en niñas como en niños con edad de inicio puberal considerada dentro de los límites de normalidad, hemos podido observar una serie de características comunes en la dinámica del crecimiento y desarrollo puberal. En el presente estudio, únicamente incluimos aquellos grupos de niñas y niños, en los que podíamos asegurar y conocer de forma precisa el inicio puberal, para poder conocer y describir el proceso biológico de la dinámica y desarrollo puberal que se produce a las diferentes edades de inicio.

Existen diferentes métodos para medir el desarrollo puberal^{325,326}. Recientemente, múltiples estudios apuntan hacia la existencia de un desarrollo puberal cada vez más temprano, y las posibles implicaciones sobre la educación sexual, servicios de salud y seguimiento médico adecuado, hacen que sea muy importante el modo cómo se valora dicho desarrollo.

Brooks-Gunn y Warren³²⁷ en 1985, realizaron una revisión muy útil de todos aquellos cambios madurativos que se producen con la pubertad. Hacen referencia a la maduración sexual (desarrollo mamario, desarrollo vello púbico y axilar, desarrollo genital en niños y aparición de la menarquia en niñas) y al cambio de las mediciones antropométricas (edad ósea, talla, peso y masa grasa corporal). Los autores subrayan la dificultad de realización de estas mediciones antropométricas, sobre todo la valoración de la edad ósea y la estimación de la masa grasa corporal. Teniendo en cuenta esto, no es de extrañar que la mayoría de estudios sobre el inicio

puberal se basen únicamente en el desarrollo de las características sexuales secundarias. La mayoría de los estudios se basan en los estadios del desarrollo puberal de Tanner¹⁴⁰.

La clasificación en los diferentes estadios requiere un gran entrenamiento por la persona responsable del seguimiento, sobretodo en el seguimiento longitudinal de los niños. En nuestro estudio las valoraciones del estadio puberal fueron siempre realizadas por los mismos investigadores, previamente entrenados, durante toda la duración del estudio. Volviendo a la revisión realizada por Brooks-Gunn y Warren³²⁷, se deduce que el mejor método para determinar los cambios puberales son las determinaciones antropométricas y evaluación de los caracteres sexuales secundarios, realizadas por personal investigador entrenado y preferiblemente realizando un seguimiento longitudinal de los niños durante todo su desarrollo, que fueron los métodos utilizados por nosotros.

En niñas, otra forma de estudiar su inicio puberal, es en base a la edad de presentación de la menarquia, y en cualquier estudio se incluye la edad media de su aparición. Sin embargo, la menarquia ocurre relativamente tarde después del inicio puberal, y no es un marcador preciso que se pueda derivar del inicio puberal³²⁸.

En un principio se mostró buena correlación entre ésta y el botón mamario³; aunque posteriormente se ha visto que pueden existir factores confusores que hagan que esta correlación no sea tan buena⁴⁸. Por ejemplo, esta correlación disminuiría, en el caso de actuación de cualquier factor externo con efecto estrogénico, que estimule el desarrollo mamario de forma independiente del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal.

Además, a la hora de interpretar los estudios que aportan datos sobre la edad de la menarquia debemos ser cautos. En la mayoría de los casos, las niñas o sus madres son las que refieren dicha edad de la menarquia durante el estudio longitudinal de su desarrollo; en otras investigaciones, son mujeres adultas quienes recuerdan de forma retrospectiva la edad de su menarquia. Koo y Rohan y colaboradores en 1997³²⁹ confirman que la edad de la menarquia es un fenómeno importante y fácilmente memorable durante el desarrollo puberal, y que la precisión disminuye a medida que pasa el tiempo desde la menarquia.

En el caso de nuestro estudio, las niñas eran seguidas de forma longitudinal, y las visitas se realizaban de forma anual. En cada visita se preguntaba a la niña, sobre la presentación de la menarquia, y se intentaba conocer el día y mes exacto en que se produjo.

Si bien el avance madurativo, ha sido demostrado cuando se estudia la aparición de los caracteres sexuales secundarios y la aparición de los caracteres sexuales secundarios, estas tendencias seculares continúan cuando se estudia la edad de aparición de los estadios de Tanner pero parecen haberse detenido cuando se valora la edad de aparición de la menarquia, por lo que, parecería que a pesar de un desarrollo más temprano, éste no se completa antes. Ya hemos descrito en nuestros resultados que las niñas que maduran antes presentan una pubertad más larga y que tardan más tiempo en presentar la menarquia y alcanzar la talla final.

Cuando comparamos nuestros resultados con otros estudios publicados sobre la pubertad, una de las primeras diferencias metodológicas con la que nos encontramos, es la forma cómo se ha valorado el inicio puberal. Debemos ser cautos a la hora de interpretar los resultados de los diferentes estudios y concluir sin entender cómo ha sido valorado el inicio puberal en los diferentes estudios.

c) Ritmos madurativos

La pubertad, y todos los cambios que se producen durante esta etapa del desarrollo, difieren en el tiempo y duración entre unos niños y otros³. Es por ello que se introdujo el término de “*ritmos de maduración puberal*”. No existe consenso a la hora de elegir el criterio para definirlos, aunque algunos autores lo hacen en función de la edad del máximo crecimiento puberal en talla, tanto en niñas como en niños^{4,99,101} y otros en función de la edad de aparición de la menarquia en niñas¹⁰². No obstante, estos dos criterios de ritmo, únicamente pueden obtenerse al final del desarrollo puberal de forma retrospectiva, por lo que no son útiles para asesorar el desarrollo puberal de forma prospectiva y no pueden ser utilizados diariamente en la práctica clínica para el mejor asesoramiento del crecimiento y desarrollo de cualquier niño o niña. Con el presente trabajo, intentamos describir las características del proceso biológico y del desarrollo puberal, en los diferentes ritmos madurativos, definidos a partir de la edad de inicio del desarrollo puberal, como criterio prospectivo y fácilmente identificable al inicio del desarrollo puberal.

Es por todo lo expuesto, que establecimos la edad del inicio puberal en función de la aparición de los caracteres sexuales secundarios, tanto en niñas como en niños (estadio 2 de Tanner del desarrollo mamario y genital respectivamente) y fue semejante en su planteamiento a algunos estudios^{123,326}.

1.3) Crecimiento en talla en los diferentes grupos madurativos

a) Crecimiento en función de la edad cronológica

Tanto en las niñas –Gráfico 10– como los niños –Gráfico 24– se producen diferencias significativas entre los grupos en su crecimiento durante 5 años. Aquellos que inician su pubertad a una edad más temprana son siempre más altos que los que la inician a una edad más tardía.

En 1956 aparece ya publicado un artículo que deja entrever las diferencias en crecimiento entre los niños de una misma edad en función de su maduración³³⁰, definida en este caso por la maduración ósea y el porcentaje de talla adulta adquirida, en cada edad. Los autores, ya plantean en ese momento la necesidad de valorar el estado madurativo siempre que un niño presente una talla alta o baja para su edad. Es decir, un niño madurador tardío probablemente presentará una talla baja en relación con la talla media, y un madurador temprano una talla más alta. Describen, además, diferencias en la edad del pico de crecimiento en función del inicio tardío o temprano.

Estos resultados coinciden con los datos de estudios aparecidos y publicados con posterioridad, que sugieren que la edad a la que se desarrolla el niño o la niña influye claramente sobre la talla que puede observarse a distintas edades cronológicas. Los niños maduradores tempranos son más altos a una misma edad cronológica, tal y como describimos en nuestros resultados y como describen otros autores^{4,99,331}. Así para una misma edad cronológica, dos niños con una talla similar durante toda la etapa prepuberal, pueden de repente diferenciarse en más de 12 cm, si uno de ellos es madurador temprano y el otro es madurador tardío¹¹.

A pesar de estas diferencias observadas en las distintas edades cronológicas –Gráfico 10– y –Gráfico 24–, no se observan diferencias en la talla a la edad cronológica de 17 y 20 años en niñas y niños respectivamente, que corresponde a la talla final. Estos resultados coinciden con los descritos por otros autores^{6,141,148,332,333}.

b) Crecimiento en función del momento de inicio puberal

Los grupos son diferentes en talla cuando construimos las gráficas en función del momento del inicio puberal. En este caso, hemos observado que tanto en las niñas –Gráfico 11– como en los niños –Gráfico 25–, cuanto más temprano es el inicio puberal, menor es la talla en este momento. Es decir, cuando la pubertad se inicia a una edad más temprana, menor es el período de tiempo del que se dispone para crecer en la etapa prepuberal y, por tanto, menor es el crecimiento que se produce en esta etapa de la vida, iniciándose así la última fase del crecimiento con una talla menor. Estas diferencias en la duración en las distintas fases del crecimiento del niño, fueron descritas por Karlberg y colaboradores³⁰⁷.

Estas diferencias en el momento de inicio se hacen extensibles a los años previos al inicio puberal y los años posteriores al inicio puberal, y marcarán diferencias en talla entre los diferentes ritmos durante todo el desarrollo puberal. A pesar de ello, una vez concluido el desarrollo en todos los grupos, las talla finales son similares entre ellos.

En la literatura, encontramos cierto paralelismo en algunos estudios realizados en niñas. En este caso los diferentes grupos madurativos se definen en función de la edad a la menarquia, y la talla que presentan en ese momento, es menor cuanto más temprana es la edad de aparición de ésta^{102,334}.

1.4) Aparición de la menarquia en los diferentes grupos madurativos

La edad media de aparición de la menarquia ha sido motivo de estudio en las diferentes poblaciones, así como lo han sido las razones del posible avance en su edad de aparición.

Las edades medias reportadas por los diferentes estudios, ordenados por años de publicación, son similares: 13.47¹⁴⁰; 12.65³³⁵; 13.3³³⁶; 13.37¹⁴⁹; 13.4¹⁴⁴; 13³³⁷; entre 12.65 y 13.03 en un intervalo de 16 años³³⁸; 13³³⁹; 12.88¹⁷; 12.62¹⁰⁰; 13³⁴⁰; 12.8³⁴¹; 13.15¹⁴³; 12.79³⁴²; 12.2³⁴³; 13.15³⁴⁴; 13.2 (en niñas nacidas en 1948) y 12.5 en niñas nacidas en 1952³⁴⁵; 12.66³⁴⁶; 12.32³⁴⁷; 12.6³⁴⁸; 12.7³⁴⁹; 12 (mexicanas) y 13 (egipcias)³⁵⁰; 13.42³⁵¹, y observamos que el rango de edad oscila entre los 12 y 13.42 años.

A finales de los años 60, Marshall y colaboradores, habían descrito que las niñas realizan el pico de crecimiento en talla 1.3 años antes de la menarquia, y que el potencial de crecimiento después de la menarquia estaría limitado. Según este mismo autor, la mayoría de niñas han alcanzado en promedio un 2.5% de la talla adulta en el momento de la menarquia, creciendo no más de 5 a 7.5 cm después de presentarla¹⁴⁰.

En la literatura se había descrito el intervalo medio de tiempo que transcurre entre el inicio del desarrollo mamario y la aparición de la menarquia, con una duración estimada de aproximadamente 2.2 años¹⁴⁴. En las niñas de nuestro estudio observamos que el tiempo que transcurre entre el inicio puberal y la aparición de la menarquia es tanto mayor cuanto más temprano es el inicio puberal –Tabla 16–. Así las niñas con inicio puberal a los 10 años, tardan unos 2.4 años en presentar la menarquia desde que presentan los primeros signos del desarrollo puberal; mientras que en las niñas maduradoras tardías transcurren únicamente 0.7 años desde el inicio del estadio mamario y la aparición de la menarquia. Sin embargo, existe un estudio³³⁴, realizado en la población zaragozana, en que describe un intervalo constante entre el inicio puberal y la aparición de la menarquia de 2-2.2 años, en los diferentes grupos, clasificados en función también de la edad de inicio puberal en base al inicio del desarrollo mamario

Podemos concluir que las niñas con un inicio puberal más temprano, presentan la menarquia a una edad más temprana, aunque el tiempo que transcurre desde el inicio puberal a su aparición es mayor que en las niñas con un inicio puberal más tardío y en promedio su crecimiento puberal es mayor. La menarquia, como posible factor limitante del crecimiento puberal, se retrasa en las niñas maduradoras tempranas, permitiendo de este modo, un crecimiento puberal equiparable al de las maduradoras tardías.

En nuestro estudio las niñas que presentan la menarquia a una edad más temprana, alcanzan una talla final similar a las niñas que presentan su menarquia de forma más tardía. Yoneyama y colaboradores, describen también incrementos de talla diferentes entre los diferentes grupos madurativos, siendo significativamente mayores, para aquellas niñas que presentan la menarquia a una edad más temprana¹⁰², resultados que posteriormente confirman otros autores^{331,334}.

1.5) Duración puberal e incremento puberal en talla en los diferentes grupos madurativos

La duración puberal y el crecimiento que se produce en la fase del crecimiento puberal, también han sido motivo de estudio. Así en niñas, se habla de una media de duración puberal de aproximadamente 2.8 años y un crecimiento puberal de entre 25 cm¹⁴⁰ y 29 cm¹⁴⁷. Para niños la duración, no está tan establecida, pero sí el crecimiento puberal, que sería de entre unos 28 cm¹⁴⁶ y 31 cm¹⁴⁷. El crecimiento puberal representaría un 17% de la talla final¹⁴⁷.

Recordemos que, en nuestro estudio, definimos la duración puberal como el intervalo de tiempo en años que transcurre entre la edad del inicio puberal y la edad de adquisición de la talla final. Calculamos el incremento puberal en talla como la diferencia en centímetros entre la talla final y la talla al inicio puberal. Creemos conveniente realizar este recordatorio metodológico, que en parte ayuda a explicar las diferencias existentes al comparar nuestros resultados con los resultados existentes en la literatura en lo referente a duración puberal, y que se deben a las discrepancias en la metodología utilizada para su definición. Observamos que se producen diferencias significativas en la dinámica del proceso biológico del crecimiento y desarrollo puberal entre los diferentes grupos con distintos ritmos madurativos, tanto en niñas como en niños, en lo referente a la duración puberal –Gráfico 12 y Gráfico 26– y en lo referente al incremento puberal en talla –Gráfico 13 y Gráfico 27–.

Las niñas maduradoras tempranas, con un inicio puberal a los 10 años, presentan una duración puberal de 4.2 años, mientras que en las niñas maduradoras tardías, con inicio puberal a los 13 años, su crecimiento puberal se prolonga 2.2 años –Gráfico 12–. Durante este intervalo de tiempo la ganancia puberal en talla es de 22 y de 13 cm respectivamente –Gráfico 13–.

En niños se observan diferencias similares. La duración puberal, es tanto mayor cuanto más temprano es el inicio puberal –Gráfico 26–, y de la misma manera, el incremento puberal en talla es mayor en los maduradores tempranos respecto a los maduradores tardíos –Gráfico 27–.

Las diferencias en el ritmo madurativo (maduradores tempranos y maduradores tardíos) ha sido motivo de estudio por varios autores^{3,353}, en un intento de conocer los factores que influyen en estas diferencias. Marshall y Tanner describieron una duración puberal variable, consecuencia de la variabilidad observada en la edad de inicio puberal, aunque según estos autores estas diferencias no son significativas ni en niñas¹⁴⁰ ni en niños¹⁴⁶. Resultados similares describe Abbassi en su revisión posterior¹⁴⁷.

En cuanto al pico de crecimiento en talla, se describió que los diferentes ritmos madurativos generaban un pico de crecimiento a diferentes edades cronológicas y picos de diferentes intensidad. Así, Prokopec en el año 1982⁴, describe hasta 5 años de diferencia entre las niñas maduradoras tempranas y tardías y hasta 6 años entre los niños maduradores tempranos y tardíos en el pico de crecimiento en talla, resultados que más tarde han sido corroborados¹⁰². Sin embargo, en el año 2001, Gasser y colaboradores⁹⁹, describen picos de intensidad y duración similares entre maduradores tempranos y maduradores tardíos aunque en los maduradores tardíos se produce dos años después.

En cuanto al ritmo y su influencia sobre la intensidad del pico de crecimiento, se ha descrito un pico puberal en talla mayor en los maduradores tempranos y menor en los maduradores tardíos^{7,141,148,307,354}, y algunos autores han descrito diferentes ganancias de talla en función del ritmo madurativo⁴. En nuestros resultados, describimos una relación inversa entre crecimiento puberal y edad de inicio puberal, al igual como describió Bourguignon en 1988 para niños varones⁵. Karlberg y colaboradores³⁵⁵ describen una disminución de entre 1.9 y 2.5 cm en la ganancia puberal en talla por cada año de retraso en el inicio puberal. Dinámicas similares se observan en los datos del estudio de Longas y colaboradores³³⁴, en el que además reportan unos valores medios de crecimiento puberal total de 20.3 ± 4.4 y 26.2 ± 4.2 cm para niñas y niños respectivamente.

1.6) Talla final y relación con la talla diana en los diferentes grupos madurativos

Las tallas finales –Tabla 17– y –Tabla 30–, son similares para los distintos grupos de niñas y niños con diferente edad de inicio puberal o diferentes ritmos madurativos, a pesar que los maduradores tempranos, es decir, aquellos grupos de niñas y niños que inician su pubertad a una edad más temprana (10 y 11 años, respectivamente), son significativamente más bajos en el momento de inicio de la pubertad que los maduradores tardíos (13 y 14 años, en niñas y niños respectivamente). Estas diferencias son compensadas como hemos visto por una mayor duración puberal –Gráfico 12– y –Gráfico 26– y por un mayor incremento puberal en talla –Gráfico 13– y –Gráfico 27–. Todo ello permite que, al final del desarrollo puberal, todos los grupos con diferentes ritmos madurativos alcancen tallas finales similares.

Discusión: niñas con inicio puberal entre 10 y 13 años y niños con inicio entre 11 y 14 años

Aunque no se producen diferencias significativas, no debemos olvidar que los grupos están constituidos por muestras pequeñas. En niñas se puede observar una tendencia a una talla final mayor cuanto más tardío es el inicio puberal (161.5, 162.2, 162.9 y 164 cm, para el inicio a los 10, 11, 12 y 13 años respectivamente) –Tabla 17–. Sin embargo, esta tendencia no la observamos en niños –Tabla 30–.

A pesar que en nuestro estudio no encontramos diferencias significativas en las tallas finales, en la literatura existe controversia entre los diferentes estudios que analizan el posible efecto deletéreo o beneficioso de ser madurador temprano o tardío sobre la talla final. En los primeros estudios, según las diferencias observadas en las curvas de crecimiento y en la velocidad de crecimiento apuntan a una talla adulta mayor en los maduradores tardíos respecto a la de los maduradores tempranos³³⁰, resultados apoyados por otros autores en algún estudio posterior tanto en niñas como en niños⁴. Hagg y colaborador⁹⁸ no describen diferencias en la talla final de las niñas ya sean maduradoras tempranas, medias o tardías. Sin embargo, los mismos autores describen entre los diferentes grupos de niños (n=103), que los niños maduradores tardíos son significativamente más altos⁹⁸. Bourguignon⁵ describe una disminución de la talla final, en el caso de niños maduradores tempranos, sólo cuando el desarrollo se produzca a edades muy precoces. En un estudio más reciente, Shandu y colaboradores³⁵⁶, describen una talla final mayor y un índice de masa corporal menor en los niños maduradores tardíos. A pesar que estos estudios discrepan con nuestros resultados, en la literatura, encontramos estudios, que tampoco evidencian diferencias en la talla entre diferentes ritmos madurativos^{6,99,141,148,332,357}.

En el caso de las niñas, el ritmo madurativo también se establece en función de la edad de la menarquia y en base a este criterio los resultados obtenidos también son discrepantes. Yoneyama y colaboradores¹⁰² describen tallas finales similares a la edad de 17 años, en 4 grupos de niñas con diferentes ritmos madurativos según la edad de la menarquia (10-11, 12, 13 y 14-15 años). Sin embargo y más recientemente, Biro y colaboradores³³¹, sí describen diferencias en la talla final en función del ritmo madurativo. Los autores reportan los datos del estudio de 1066 niñas blancas y 1213 niñas de color. Los autores concluyen que la niñas maduradoras tardías son al final del desarrollo significativamente más altas, tanto en el caso de las niñas blancas como en las niñas de color ($p<0.001$).

Discusión: niñas con inicio puberal entre 10 y 13 años y niños con inicio entre 11 y 14 años

Creemos conveniente realizar una serie de consideraciones metodológicas en referencia a este segundo estudio:

- En primer lugar, y si nos limitamos a las niñas blancas, un 50% de la muestra entra a formar parte del estudio a la edad de 9 años y el 50% restante a la edad de 10 años. Los autores, no proporcionan información del desarrollo puberal en dicho momento ni del número de niñas que han iniciado su pubertad.
- Describen una edad media de aparición de la menarquia de 12.7 años, siendo el rango de 9.0-16.8. Las maduradoras tempranas son las niñas que presentan la menarquia a una edad por debajo del percentil 20 de la media; las maduradoras medias las que la presentan entre el percentil 20 y 80 y las niñas maduradoras tardías las que presentan la menarquia a una edad por encima del percentil 80. Si nos limitamos al límite inferior del rango de edad de la menarquia, en este caso 9.0 años, y nos basamos en las niñas más jóvenes que nosotros hemos estudiado –[Tabla 23](#)–, observamos que en las niñas con un inicio puberal a los 8 años, transcurre una media de 2.37 años hasta la aparición de la menarquia. Por lo tanto, en una niña con una menarquia a la edad de 9 años, probablemente el inicio puberal se ha producido antes de los 7 años.
- Los autores tampoco aportan datos sobre la talla diana y, por lo tanto, desconocemos si las niñas alcanzan su potencial de crecimiento en talla. A partir de los datos analizados por nosotros y como hemos visto en los resultados –[Gráfico 19](#) y [Tabla 26](#)–, probablemente cuando el inicio puberal es anterior a los 7 años la talla final conseguida es menor y probablemente se produce una pérdida del potencial de crecimiento en talla.
- Para finalizar, las tallas finales de las niñas maduradoras tempranas son 1.2 cm y 2.6 cm menores que las tallas finales de las maduradoras medias y tardías respectivamente, que aunque son significativamente inferiores, estas diferencias carecen de relevancia clínica.

Por lo tanto, cuando analizamos un estudio, debemos tener en cuenta siempre cuál es la metodología utilizada para definir cualquier criterio referente al ritmo puberal. En este caso, el utilizar la menarquia puede conllevar diferencias mayores a las que se observarían si se utilizara la edad de inicio puberal.

Discusión: niñas con inicio puberal entre 10 y 13 años y niños con inicio entre 11 y 14 años

En las niñas maduradoras tempranas se observa además, un índice de masa corporal y una cantidad de masa grasa mayores durante todo el estudio³³¹. Si bien está descrito que para el inicio puberal el tejido adiposo desempeña un papel muy importante⁴⁵.

La variación en algunos componentes del desarrollo puberal se ha intentado relacionar con el aumento progresivo de masa grasa en la población. Así en un estudio longitudinal⁴⁰, se ha descrito que el aumento del índice de masa corporal entre la edad de 2 y 8 años puede influir en el avance de la edad de inicio puberal. De esta manera, aumentos superiores a una unidad del IMC, adelantarían 0.7 y 0.6 años el inicio puberal en niñas y niños, respectivamente, y disminuirían 0.51 y 0.88 cm respectivamente el crecimiento puberal respectivamente, llevando a estos niños a presentar una ganancia puberal anómala. Este avance madurativo relacionado con el aumento excesivo del tejido adiposo se confirmó posteriormente⁵¹.

Es posible que este tejido adiposo pueda intervenir en la aromatización de andrógenos de origen adrenal o gonadal, y ser uno más de los factores fisiológicos implicados en la gran variabilidad de los resultados obtenidos.

De todas formas el papel que el aumento del peso corporal y/o el índice de masa corporal, la masa grasa y la obesidad desempeñan en el desarrollo puberal, en el posible avance madurativo, y en el potencial compromiso del crecimiento puberal en estos casos, sigue siendo un tema controvertido en la actualidad científica^{328,356,358}.

Finalmente, si analizamos las diferencias entre niñas y niños, observamos un gran paralelismo en la dinámica del proceso de desarrollo y crecimiento puberal. Sin embargo, las tallas finales son mayores en los varones. Algunos autores³²³ atribuyen estas diferencias al hecho de que los niños inician su pubertad en promedio dos años más tarde que las niñas, hecho que les permite dos años más de crecimiento prepuberal, que se traduce en una talla final mayor (de 10-12 cm).

Además, tanto en niñas –Tabla 17– como en niños –Tabla 30–, la talla final alcanzada es significativamente superior a la talla diana, en aproximadamente 4 cm para cada grupo.

1.7) Consideraciones finales

Tanto las niñas como los niños, con diferentes ritmos madurativos y con inicio puberal entre los 10 y 13 y los 11 y 14 años respectivamente, alcanzan tallas finales similares entre los grupos. De esta manera, los maduradores tempranos, que inician su pubertad a una edad más temprana, compensan su menor duración del crecimiento prepuberal con un crecimiento puberal más largo y más intenso que los maduradores tardíos. En el caso de las niñas, estos mecanismos de compensación pueden observarse también en la edad de aparición de la menarquia, de manera que el tiempo que transcurre entre la edad de inicio puberal y la aparición de la menarquia es tanto más largo cuanto más temprano es el inicio de la pubertad.

Podemos concluir que, en estos rangos de edad, en la población estudiada y con estos ritmos madurativos, el proceso biológico del crecimiento y desarrollo puberal, tiende a equilibrar las diferencias que se producen en la talla al momento de inicio de la pubertad y no se establecen diferencias significativas en cuanto a la talla final.

2) Discusión de los resultados del tratamiento con análogos en las niñas con pubertad avanzada en relación con un grupo control

2.1) Justificación del estudio

El objetivo principal del tratamiento con análogos, en el momento de inicio de nuestro estudio, era el de frenar el desarrollo puberal en niñas que lo iniciaban demasiado pronto, hasta llegar a una edad de inicio considerada como normal (9 años o más). Como ya hemos visto en la introducción, esta situación se conoce en la clínica como “pubertad avanzada”. Entre las diferentes opciones terapéuticas, los progestágenos, ya habían dejado de utilizarse como tratamiento en la pubertad precoz, por carecer de efecto beneficioso sobre la talla final y por sus posibles efectos secundarios.

En el momento de iniciarse el estudio, el tratamiento de elección en el caso de la pubertad avanzada eran los análogos de la GnRH³⁵⁹, aunque no se disponía de trabajos en los que se demostrara la inocuidad de dicho tratamiento en la función gonadal madura a largo plazo. Al tratamiento con análogos se le atribuían importantes efectos beneficiosos en el ámbito psicológico, por tratarse de niñas con un riesgo de mala adaptación a su avance madurativo.

Tanto la “pubertad avanzada” como la “pubertad precoz” se consideraban causa de pérdida de talla final, pero todavía no existían datos concluyentes del efecto beneficioso del tratamiento con análogos de la GnRH sobre dicha talla final. Existía un estudio¹⁸⁷ basado en la predicción de la talla adulta, que mostraba una mejoría de 7 cm en dicha talla predicha a los 2 años de tratamiento en niñas con pubertad precoz.

2.2) Discusión metodológica

a) Asignación al grupo control y grupo tratamiento

El método ideal para valorar la efectividad de un tratamiento son los estudios randomizados. A pesar de ello, en la literatura científica relativa a este tema únicamente hemos podido encontrar un estudio randomizado¹⁷⁰ realizado en niñas con pubertad avanzada. Incluso algunos autores han realizado consideraciones éticas relativas a la realización de este tipo de estudios¹⁶⁹.

La asignación al grupo que recibía tratamiento o al grupo control pretendía realizarse de forma randomizada. Sin embargo, desde el principio, se comprobó la reticencia de algunos padres a iniciar tratamiento hormonal y se decidió trabajar de la siguiente manera: una vez hecho el diagnóstico, se explicaba a los padres en qué consistía el tratamiento, cuáles eran las ventajas y cuáles eran los posibles efectos secundarios. Algunos padres mostraron su negativa a la realización del tratamiento hormonal, y de esta manera sus hijas pasaban a formar parte del grupo control. Igual metodología ha sido utilizada en otros estudios^{232,236,238}.

Al inicio del estudio comparamos las características de ambos grupos, para conocer si se había producido un sesgo en el que quizá sólo las niñas con peor pronóstico de talla aceptaban la realización del tratamiento. Observamos que las niñas con pubertad avanzada del grupo control y del grupo que recibió tratamiento con análogos de la GnRH eran comparables en todas las variables analizadas (antropométricas, hormonales, madurativas y tallas de los progenitores – [Tabla 18](#)–. No se trata por lo tanto de un estudio randomizado, pero podemos considerar que son dos grupos comparables en el momento de inicio del estudio y que, por ello, es posible atribuir las diferencias observadas en el crecimiento principalmente al tratamiento con análogos de la GnRH.

b) Tipo de tratamiento, dosis y duración

En la literatura, encontramos gran número de estudios en los que se analiza el efecto del tratamiento en grupos de niñas con pubertad avanzada o precoz. No obstante, entre ellos existe gran heterogeneidad metodológica, sin consenso en los tratamientos a utilizar^{169,200,360,361}, la dosis^{362,363} o duración de dichos tratamientos³⁶⁴. Tampoco existen unas indicaciones claras para tales intervenciones^{234,365}, ni queda claro qué edades son las óptimas para iniciarlas y finalizarlas¹⁶⁹.

2.3) Efectos del tratamiento

a) Efectos del tratamiento sobre la maduración ósea

Una de las características clínicas de la pubertad avanzada es el avance en la maduración ósea. En el caso de nuestro estudio, observamos un avance aproximado de dos años, en el momento de inicio, respecto a la edad cronológica en ambos grupos ($p=NS$) –Tabla 18–. En este estudio el tratamiento produce un enlentecimiento en la velocidad de maduración ósea –Tabla 21–, resultando en una maduración ósea significativamente mayor en el grupo control que en el grupo tratado ($p < 0.01$).

Otros autores^{233,366} también describen un enlentecimiento en la maduración ósea en tratamientos más prolongados (2-7 años). En este sentido, Carel y colaboradores²²⁹ describen un enlentecimiento de 0.5 ± 0.2 años por cada año de tratamiento, valores similares a los descritos en otro estudio³⁶⁷, lo que se traduce en una mejoría en la talla adulta predicha con el tratamiento.

Lazar y colaboradores²³⁸, realizan un tratamiento en un grupo de niñas con pubertad avanzada (en estadio Tanner 3) durante 2-4 años, respecto a un grupo control. Describen edades óseas similares en cada estadio puberal entre grupos, pero diferencias significativas en la velocidad de maduración ósea. En las niñas del grupo control se produce una maduración ósea más rápida, consecuencia de una osificación más rápida del cartílago en un periodo de tiempo menor. Esto produce un mayor avance de la edad ósea a una edad cronológica más joven, ocasionando un aumento significativo en el cociente edad ósea/edad cronológica. En nuestro estudio, ese cociente, por menor una menor duración del tratamiento, no se consigue alterar.

La explicación fisiopatológica sería que, en el grupo de niñas tratadas, los análogos de la GnRH, por su acción supresiva sobre los estrógenos, atenúan e incluso contrarrestan el proceso de maduración ósea durante un periodo prolongado de tiempo, llegando incluso a producir una disminución del cociente edad ósea / edad cronológica. Sin embargo, este efecto se produce sólo de forma temporal y es reversible. Una vez finalizado el tratamiento y en muy poco tiempo se produce un rápido avance en la maduración ósea, por un rápido incremento a valores puberales de la concentración de estrógenos y gonadotropinas, por la activación del eje hipotálamo-hipofisario maduro²²³.

b) Efectos del tratamiento sobre el peso y la composición corporal

Las niñas del grupo control y del grupo tratado presentaban un peso similar en el momento de inicio del estudio –Tabla 18–, ligeramente superior en el grupo control, aunque de forma no significativa. Durante el periodo del tratamiento se produce una ganancia en peso similar en ambos grupos –Tabla 20–, de aproximadamente unos 4 kilos.

Entre los nueve y once años de edad el grupo control presenta un peso significativamente superior –Tabla 22–, que puede ser explicado por las diferencias en la cinética del pico de crecimiento en talla, en el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y evolución puberal, por las diferencias en el aumento de la masa muscular, grasa y ósea, que está frenado en el grupo tratado. Estos resultados no coinciden con los descritos por Lazar y colaboradores²³⁸ que describen un aumento de peso superior en el grupo de niñas tratadas con análogos durante los dos años de tratamiento.

La evolución del IMC es similar en ambos grupos –Gráfico 14–, y se explica porque el menor incremento del peso que se produce en las niñas del grupo tratado se acompaña de un enlentecimiento en el crecimiento en talla. Estos resultados son similares a los descritos por el estudio antes mencionado²³⁸.

Un tema de controversia en relación con el tratamiento con análogos, es el posible efecto de dicho tratamiento sobre la composición corporal. Algunos autores han descrito un posible aumento del IMC durante el tratamiento²¹⁶, o de la masa grasa y porcentaje de masa grasa³⁶⁸. Más recientemente y en contraposición a estos resultados, otros estudios^{224,369} han concluido que la administración de análogos no parece influir en la progresión de estas niñas hacia la obesidad. Incluso, la utilización de este tratamiento parece favorecer una disminución significativa de la adiposidad según los resultados de un estudio reciente³⁷⁰.

En nuestro estudio observamos, tanto al inicio del estudio –Tabla 18–, como al finalizar el tratamiento y hasta la edad de 15 años –Gráfico 15–, que las niñas de ambos grupos presentan unos valores similares en los promedios de los valores absolutos de masa grasa. Al analizar las curvas de evolución de la suma de cuatro pliegues –Gráfico 15–, observamos que después de iniciarse el tratamiento, se produce una disminución significativa de la suma de cuatro pliegues en el grupo control ($p < 0.05$), posiblemente como consecuencia del cambio que el tratamiento produce en la cinética del pico de crecimiento puberal en talla, que se retrasa en las niñas tratadas. Al retrasarse y ser la velocidad de crecimiento propia de la etapa prepuberal, no

Discusión: efecto del tratamiento con análogos en niñas con pubertad avanzada

observamos la disminución del tejido adiposo ligada al coste energético del pico de crecimiento. En cambio, las niñas del grupo control que aumentan su velocidad de crecimiento ven disminuido el espesor de sus pliegues entre los 9 y 10 años, posiblemente como consecuencia del mayor gasto energético ligado a este pico. Ambos grupos, después de este descenso inicial, presentan un aumento de la masa grasa hasta la edad de los 13-14 años, con una tendencia al mantenimiento en edades posteriores. Esta dinámica de la evolución de la masa grasa ha sido descrita en la pubertad, en niñas con inicio considerado normal¹¹.

Aunque no ha sido objeto de nuestro estudio, otro aspecto analizado en niñas con pubertad avanzada es la mineralización ósea. En niñas con pubertad precoz se ha descrito un aumento de la densidad mineral ósea para la edad^{371,372}, pero adecuado para la edad ósea³⁷³⁻³⁷⁵. El efecto que el tratamiento con análogos puede desempeñar en dicha mineralización es controvertido. Algunos autores no describen ningún cambio durante el tratamiento^{368,374} Heger y colaboradores²²⁴ no describen diferencias significativas de la densidad mineral ósea en un grupo de mujeres adultas que recibieron tratamiento con análogos de la GnRH en la infancia respecto a un grupo de mujeres adultas de la población normal. Sin embargo, otros investigadores describen una disminución significativa^{372,373}. Esta reducción de la densidad ósea descrita por algunos autores sería clínicamente muy importante, puesto que a esas edades lo que se espera es un aumento de dicha densidad. El impacto negativo que este tratamiento frendador podría tener en la adquisición del pico de masa ósea y el riesgo posterior de osteoporosis, se está planteando e incluso para evitarlo Antoniazzi y colaboradores³⁷⁵ en su investigación, administraron suplementos de calcio durante dicho tratamiento que parecieron tener un efecto beneficioso sobre la densidad mineral ósea.

Concluimos que los cambios que se producen durante el tratamiento (o periodo de tiempo equivalente para el grupo control) según nuestros datos, no persisten en el tiempo, puesto que, como veíamos, a los 14 años (6 años tras el inicio puberal) no existen diferencias en la masa grasa corporal, ni en el peso, ni en el IMC entre los dos grupos de niñas.

c) Efectos del tratamiento sobre la maduración sexual

El tratamiento con análogos de la GnRH a la dosis utilizada por nosotros y durante el periodo de un año, ejerce dos efectos objetivables sobre la maduración sexual de las niñas de nuestro estudio:

1) Consigue frenar la evolución de los caracteres sexuales secundarios –Tabla 20– y –Tabla 23–, por lo que el grupo de niñas que reciben tratamiento con análogos de la GnRH presentan una evolución puberal más lenta. Estos resultados coinciden con los descritos por otros estudios^{216, 238,376}, y

2) Retrasa la edad de aparición de la menarquia en las niñas tratadas –Tabla 23–, en las que aparece una año más tarde que en el grupo control ($p < 0.001$). El tiempo que transcurre entre el inicio puberal y la aparición de la menarquia aumenta en aproximadamente un año. Lazar²³⁸ y colaboradores, realizan tratamientos entre dos y cuatro años y consiguen retrasar la aparición de la menarquia aproximadamente en dos años ($p < 0.001$), resultados similares a los descritos en otros estudios^{170,235}.

Por otra parte, el grupo control, presenta la menarquia alrededor de los 10 años. Edades similares a la de nuestro estudio se aportan en otros dos estudios: 10.8 ± 0.7 ¹⁷⁰ y 10.8 ± 0.5 ²³⁸. Esto apoyaría la idea que el tiempo que transcurre desde el inicio puberal a la aparición de la menarquia estaría establecido o predeterminado¹⁰⁰, y variaría en función de la edad del inicio puberal, tal y como hemos visto en el apartado anterior de la discusión.

Estudios a más largo plazo han demostrado que a pesar de estas modificaciones en el curso de la pubertad, una vez suspendido el tratamiento se produce una recuperación y un curso normal de la pubertad^{216,367,376,377} con aparición de la menarquia o reaparición de los ciclos menstruales de forma regular, sin afectarse la capacidad reproductiva en la edad adulta²²⁴ y sin que se produzca una mayor incidencia de ovarios poliquísticos^{216,224}.

d) Efectos del tratamiento sobre la velocidad de crecimiento

En el grupo tratado observamos cómo el tratamiento produce un enlentecimiento de la velocidad de crecimiento –Gráfico 17–. Esto coincide con lo demostrado por otros estudios, que concluyen que durante el tratamiento la velocidad disminuye progresivamente hasta alcanzar unos valores normales para la edad cronológica durante el primer o segundo año de tratamiento^{170,188,197,216,229,233}.

Sin embargo, en algunas niñas tratadas se produce un enlentecimiento de la velocidad de crecimiento por debajo de los valores prepuberales y por debajo de los valores considerados normales para la edad. Este fenómeno ha sido motivo de estudios fisiopatológicos, y algunos autores han demostrado normalidad en la secreción de hormona de crecimiento y en las concentraciones de IGF-1 durante el tratamiento^{205,367}, mientras que otros autores han descrito secreciones disminuidas^{378,379}. Weise y colaboradores³⁸⁰ en su estudio publicado en el 2004, hipotetizan que esta disminución de la velocidad de crecimiento se produce por una limitación del crecimiento lineal del cartílago de crecimiento, consecuencia de los cambios producidos previamente por los estrógenos en dicho cartílago. Según los autores, una exposición previa estrogénica elevada induciría un cierre epifisario y una subsiguiente disminución de la velocidad del crecimiento con el tratamiento. Se correlacionaría de forma negativa con la edad ósea, la duración puberal y el estadio puberal, y que serían marcadores de una mayor severidad de la exposición estrogénica³⁸⁰.

Esta disminución marcada de la velocidad de crecimiento en algunos casos, ha motivado la utilización de análogos de la GnRH combinados con dosis bajas de estrógenos²⁴⁴, o con hormona de crecimiento³⁸¹ o más recientemente con oxandrolona³⁸².

e) Efectos del tratamiento sobre el proceso biológico de crecimiento puberal

Como ya hemos visto anteriormente en la discusión, a pesar de los cambios observados en su pico de crecimiento y en su desarrollo sexual, las características globales de su desarrollo puberal (como la “duración puberal” y la “ganancia puberal en talla”) son similares en el grupo tratado y el grupo control –Tabla 25–. El tratamiento realizado durante un periodo de un año no consigue modificar estas dos variables. En regímenes de tratamiento más largos se ha descrito una duración puberal mayor en el grupo tratado respecto al grupo control (4.7 ± 0.4 versus 2.5 ± 0.4 años, $p < 0.001$), sin afectarse al crecimiento puberal en talla, que es similar en ambos grupos^{233,238}.

La ganancia puberal descrita en nuestro estudio es similar a la descrita por Couto-Silva y colaboradores²³⁵, que estudiaron niñas con inicio puberal a los 8.6 ± 0.2 años. Reportaron ganancias de 29.9 ± 2.3 cm para el grupo tratado y 28.6 ± 1 cm para el grupo control, similares a los 30.6 ± 2.6 cm y 28.0 ± 4.2 cm para el grupo tratado y control respectivamente, de nuestro estudio.

2.4) Efectos del tratamiento sobre la talla final

El principal objetivo perseguido con el tratamiento farmacológico de la pubertad avanzada y de la pubertad precoz es mejorar la talla final, motivo de estudio y controversia de la mayoría de publicaciones sobre el tema, por lo que también es motivo de discusión de forma más amplia en este caso.

Al analizar los efectos sobre la talla final de las niñas de nuestro estudio –Gráfico 18 y Tabla 24–, observamos que las tallas finales en el grupo tratado y en el grupo control son similares (160.5 ± 5.1 y 161.2 ± 5.7 cm, $p=NS$). Por lo tanto, el tratamiento realizado en este grupo de niñas con pubertad avanzada no tendría ningún efecto beneficioso sobre la talla final. Sin tratamiento no se observa efecto deletéreo sobre la talla final y ambos grupos, puesto que ambos grupos, con o sin tratamiento, alcanzan tallas similares y en ambos casos superiores a las tallas dianas.

En la literatura científica no existen datos concluyentes sobre el efecto beneficioso del tratamiento con análogos sobre la talla final, aunque analizados de forma individual inducen a pensar que la utilización de dicho tratamiento en estas niñas sí produce un efecto beneficioso sobre la talla. Así, los primeros estudios del tratamiento con análogos demostraban un efecto beneficioso sobre el pronóstico de talla, siempre sobre la base de la talla adulta predicha calculada con el método de Bayley-Pinneau³⁸³. Dicha talla predicha se valoraba antes, durante y al finalizar el tratamiento:

- A corto plazo, con el tratamiento se conseguía mejorar la talla adulta predicha respecto a la predicción obtenida antes de instaurar el tratamiento.
- Sin embargo, a largo plazo, se observó que la talla final alcanzada era menor que la talla predicha al finalizar el tratamiento^{216,229,237}. Este fenómeno se atribuyó al hecho que después de la supresión de los análogos de la GnRH, los niveles de gonadotropinas y estradiol aumentan de forma más rápida que en la pubertad normal, y alcanzan niveles más elevados en menos tiempo²¹⁶. Ello ocasiona una rápida progresión de la maduración ósea, que en la mayoría de los casos se traduce en una talla final menor a la que se había predicho al instaurar el tratamiento y que, en muchos casos es menor que la talla diana^{321,367}. Además no debemos obviar que los estudios mencionados arriba carecen de grupo control.

Discusión: efecto del tratamiento con análogos en niñas con pubertad avanzada

En base también a la talla predicha, algunos investigadores comparan la talla predicha al finalizar el tratamiento con la talla final de pacientes históricos con pubertad precoz sin tratamiento^{169,229}. Atribuyen en todos los casos tratados un efecto beneficioso del tratamiento, puesto que la talla predicha al finalizar el tratamiento es superior a la talla final de las niñas con pubertad precoz sin tratar que se describen en la literatura. Sin embargo, son métodos poco precisos y tendientes a sobrestimar la talla adulta.

En otros estudios, se analiza la relación entre la talla final y la talla diana de estas niñas. En muchos de los casos, la talla final sigue siendo superior a la talla adulta predicha antes del tratamiento e inferior a la talla predicha después del tratamiento^{227,229,367}. La talla final y su relación con la talla diana varía de unos estudios a otros, siendo inferior en la mayoría^{216,227,367} y similar a la talla media de los progenitores en otros casos²²⁹.

Es por todo ello, que los primeros datos publicados podrían supra-valorar los efectos del tratamiento con análogos de la GnRH sobre la talla final. Esto es evidente al comparar las niñas tratadas con casos históricos, sobre todo sabiendo que existen diferencias generacionales en el crecimiento y una tendencia a un incremento secular en la talla.

Si nos limitamos a los estudios que analizan el efecto del tratamiento en relación con un grupo control, debemos ser cautos a la hora de interpretar los resultados y realizar un análisis global de los estudios. Creemos conveniente realizar una serie de matices en lo que concierne a los diseños de tales estudios. Hemos observado que en la mayoría de los estudios se producen diferencias significativas entre ambos grupos en una o múltiples variables en el momento de inicio del estudio: edad de inicio puberal, edad ósea en el inicio, talla inicial, talla adulta predicha al inicio, talla diana o niveles hormonales entre otras variables^{217,230-235,239,284}, muchas veces obviado por los propios investigadores. Es por todo ello que creemos en estos estudios es imposible identificar si las diferencias en la talla final son consecuencia del tratamiento o bien son consecuencia de las diferencias auxológicas iniciales entre las muestras.

Por ejemplo, Stasiowska y colaboradores²³⁶, atribuyen un efecto beneficioso del tratamiento sobre la talla final en un grupo de 12 niñas tratadas con análogos respecto a un grupo control (n=10) en dos grupos comparables en el momento del inicio del estudio. Describe una talla final significativamente superior en el grupo tratado respecto al grupo control (157.3 ± 8.2 versus 149.7 ± 5.5 cm, $p < 0.05$). Sin embargo, cuando analizamos en detalle los datos de las niñas, observamos que:

- ambos grupos presentan una edad media similar de inicio puberal 7.8 ± 0.5 (7-8.5) para el grupo tratado y 7.6 ± 0.8 (6.0-8.8) para el grupo control. Sin embargo, el rango inferior de edad es menor en el grupo control.
- En segundo lugar, la talla predicha es superior en el grupo tratado que en el grupo control (156 ± 9 cm versus 149 ± 8.5 cm, respectivamente), aunque no presenta una diferencia estadísticamente significativa.
- Al analizar los estadios puberales, en el grupo control un 40% de niñas presentan un estadio puberal S4, un 10% un estadio S5 y un 50 % de las niñas presentan la menarquia; mientras que en el grupo tratado solo un 16% han evolucionado a S4 y ninguna de las niñas presenta un estadio S5.
- El estudio no proporciona datos hormonales, por lo que desconocemos si las niñas serían del todo comparables, en lo que concierne a su maduración puberal y niveles hormonales.

Al analizar detalladamente los datos del estudio, parece que las niñas del grupo control, en las que al final del estudio se observa una talla final menor, son niñas aparentemente con un desarrollo puberal más avanzado y con una evolución más rápida y que además presentan un potencial genético de crecimiento inferior, que explicaría su menor talla final, a pesar de que en el momento del inicio del estudio los autores no encuentran diferencias significativas, probablemente por el pequeño número de niñas de que se compone la investigación.

Teniendo en cuenta todas estas consideraciones metodológicas, únicamente hallamos tres estudios que aportan datos de niñas tratadas con análogos en relación con un grupo control de características similares en el momento de inicio del estudio y que tampoco son estudios clínicos randomizados. En uno de ellos describen tallas finales superiores en el grupo tratado³⁷⁶, mientras que en los otros dos no se objetiva una mejoría de la talla final por el tratamiento con análogos^{170,238}.

Respecto al efecto que el tratamiento ejerce sobre las diferentes variables, además del efecto en la talla final, encontramos una gran variabilidad interindividual dentro de los sujetos de cada estudio y, en algunos casos, se observan grandes discrepancias en los resultados entre los estudios. Parte de las discrepancias pueden ser explicadas por las diferencias metodológicas. La mayoría de estudios agrupan pacientes muy heterogéneos en lo que concierne a la edad de inicio puberal 0.8-

Discusión: efecto del tratamiento con análogos en niñas con pubertad avanzada

8.5 años, la edad de inicio del tratamiento 1.2-10.9 años, la duración del tratamiento 0.10-9.7 años y el retraso en el inicio del tratamiento desde el inicio de la pubertad 1-3 años, entre otras variables. Además, en otros estudios, algunas de las niñas habían recibido algún tipo de tratamiento antes de ser tratadas con análogos^{229,239} y en algún estudio incluso se mezclan niñas con pubertad precoz idiopática con niñas con pubertad precoz secundaria a patología neurológica²²⁷, lo que dificultaría conocer qué factores influyen en la respuesta al tratamiento^{215,218,364,384,385}.

Puntualizadas estas consideraciones metodológicas, en la literatura, únicamente encontramos dos estudios randomizados^{170,233} que analizan el efecto del tratamiento con análogos de la GnRH. Uno realizado en niñas con edad de inicio puberal de 9.4 ± 0.1 años²³³, edad que entra dentro de los límites de edad considerados normales para el inicio puberal.

En el otro estudio, Cassio y colaboradores¹⁷⁰, realizan tratamiento (entre 12 y 40 meses) en un grupo de 23 niñas, de edad y características similares a las de nuestro estudio. Describen tallas finales similares en el grupo tratado respecto al grupo control. En este caso también alcanzan similares a la talla diana, resultados comparables a los de nuestro estudio.

Para finalizar este apartado de la discusión, no debemos obviar que en los últimos años, han aparecido publicaciones que analizan el uso de nuevas combinaciones farmacológicas. Retoman la idea mencionada anteriormente en esta discusión, que los análogos producen una disminución de la velocidad de crecimiento muy marcada en algunos casos, que evitaría que se alcanzara la talla predicha. Para contrarrestar esto, algunos autores administran hormona de crecimiento³⁸¹ y otros oxandrolona³⁸² (andrógeno utilizado en el tratamiento de la pubertad diferida) en aquellas niñas tratadas con análogos que presentan un descenso acusado de su velocidad de crecimiento. Ambos estudios concluyen que el tratamiento combinado produce un aumento significativo en la talla final, respecto al grupo que únicamente recibe tratamiento con análogos. Aunque de nuevo debemos ser cautos a la hora de interpretar los resultados y creemos conveniente realizar de nuevo, algunas consideraciones metodológicas.

Tuvemo y colaboradores³⁸¹ concluyen que las tallas finales son superiores en el grupo que recibe hormona de crecimiento y análogos de la GnRH respecto al grupo que recibe únicamente análogos (158.9 ± 5.36 frente a 155.8 ± 6.87 , respectivamente). Sin embargo:

- Estas diferencias no son estadísticamente significativas.
- Además los grupos difieren significativamente en cuanto a duración de los tratamientos.
- No disponemos de datos de maduración ósea, datos de desarrollo puberal, ni talla diana para establecer mejores comparaciones.

Respecto al estudio de Vottero y colaboradores³⁸², los autores concluyen que el tratamiento combinado de análogos con oxandrolona es útil para contrarrestar la deceleración de la velocidad de crecimiento, y permitir alcanzar una talla final superior en el grupo de tratamiento combinado (162.6 ± 2.3 versus 151.9 ± 1.2 cm, $p < 0.001$). Sin embargo:

- Observamos que aunque los grupos son comparables en edad ósea en el momento de inicio del diagnóstico, no lo son en el momento de inicio del tratamiento (no considerado ni mencionado por los autores).
- El grupo tratado únicamente con análogos presenta una edad ósea significativamente más avanzada y una talla predicha inferior en el momento de instaurarse los tratamientos. En este subgrupo, el curso puberal, podría ser más rápido y la ganancia puberal estar comprometida.

Es por todo esto, y la dudosa comparabilidad de los dos grupos en estos estudios por lo que debemos ser cautos a la hora de interpretar estos resultados.

En la actualidad, sigue sin conocerse un tratamiento efectivo que mejore la talla final en la pubertad precoz y en la pubertad avanzada. En la –Tabla 26– hemos podido comprobar que un inicio puberal muy temprano se acompaña de una talla final menor. Además existen determinadas circunstancias³⁸⁷ en las que el inicio puberal temprano puede comprometer el potencial de crecimiento en talla. En ambas situaciones sí puede ser útil realizar o intentar un tratamiento farmacológico con la finalidad de intentar mejorar su proceso biológico de crecimiento puberal en talla. En la actualidad, siguen investigándose nuevos tratamientos con la finalidad de modificar el crecimiento puberal³⁸⁶. Sin embargo, para obtener datos de relevancia clínica en estos estudios creemos conveniente, realizar un esfuerzo metodológico importante promoviendo la realización de estudios clínicos randomizados y evitando las diferencias metodológicas entre ellos.

2.5) Consideraciones finales

De todo lo analizado hasta el momento, podemos concluir que el tratamiento con análogos en niñas con pubertad avanzada tiene efectos a corto plazo clínicamente verificables, enlenteciendo la velocidad de crecimiento, la maduración sexual y retrasando la aparición de la menarquia. Pero este tratamiento no es capaz de modificar la relación entre duración e intensidad del crecimiento puberal marcado genéticamente, y no ejerce ningún efecto beneficioso sobre la talla final. Las niñas con un inicio puberal a los 8 años alcanzan tallas finales similares, con o sin tratamiento, que en ambos casos son superiores a su talla diana.

No disponemos de datos concluyentes que nos permitan afirmar que el tratamiento con análogos de la GnRH en la pubertad precoz no ejerce ningún efecto beneficioso sobre la talla final. Pero sí podemos, a partir de nuestros resultados, cuestionar el posible efecto beneficioso sobre la talla final en niñas con pubertad avanzada de inicio a los 8 años de nuestra población. Creemos que estos resultados no son generalizables ni extrapolables a otras poblaciones ni razas en las que la dinámica del proceso de crecimiento y desarrollo puberal puede diferir genética y/o ambientalmente.

Parece existir una pérdida del potencial genético de crecimiento si el inicio puberal es anterior a los 7 años, y en estos casos la administración de un tratamiento podría ser beneficiosa. En el futuro, son necesarios estudios randomizados, en los que se evalúe la efectividad de los nuevos y antiguos tratamientos, intentando reducir las diferencias metodológicas entre los estudios, que posteriormente invaliden los resultados obtenidos.

3) Comparación de los resultados del proceso biológico del crecimiento y desarrollo puberal en niñas con inicio puberal entre los 10 y 13 años de edad y en niñas con pubertad avanzada

En el apartado 3 de resultados, comparábamos la dinámica del proceso biológico del crecimiento y desarrollo puberal en niñas con inicio puberal entre los 10-13 años con la de las niñas con inicio puberal a los 8 años, con el objetivo de establecer las diferencias que se producen en dicha dinámica cuando el inicio de la pubertad se produce en edades consideradas fuera de los límites de la normalidad¹⁵¹. En este apartado discutimos tales resultados.

3.1) Discusión metodológica

Las niñas con pubertad avanzada pertenecientes al grupo control y al grupo tratado (estudiadas en detalle en el apartado 2 de resultados, como dos grupos independientes), se consideran un único grupo en este apartado puesto que, con o sin tratamiento, presentaban características similares en cuanto al desarrollo puberal (crecimiento puberal en talla y duración puberal como pudimos observar en la) –[Tabla 25](#)–) así como respecto a la talla final –[Tabla 24](#)–.

Al discutir la edad de aparición de la menarquia y el tiempo que transcurre desde el inicio del desarrollo mamario hasta la aparición de la menarquia, únicamente incluimos el grupo control, puesto que en el grupo tratado se retrasó de forma significativa la edad de aparición de la menarquia –[Tabla 23](#)– con la administración de los análogos.

3.2) Crecimiento en talla en los diferentes grupos madurativos

Las niñas con pubertad avanzada, presentan una dinámica de crecimiento en talla similar a la observada en las niñas con inicio puberal entre los 10 y 13 años –[Gráfico 20](#)–. Las niñas con pubertad avanzada son las que presentan una talla menor en el momento de inicio de su pubertad. Al comparar los extremos, en el momento del inicio puberal se observan unos 15 centímetros de diferencia entre las niñas con inicio puberal a los 8 y a los 13 años. Estas diferencias en talla son evidentes durante todo el desarrollo puberal, y también cuando se analiza la talla en función de la edad cronológica, durante más de 5 años (no mostrado).

3.3) Aparición de la menarquia en los diferentes grupos madurativos

En las niñas con inicio puberal entre 10 y 13 años observamos una relación inversa entre la edad del inicio puberal y la edad de aparición de la menarquia, aplicable a las niñas con un inicio puberal a los 8 años –Tabla 27–, coincidiendo con lo publicado anteriormente¹⁰⁰. En las niñas con pubertad avanzada, el tiempo que transcurre entre el inicio puberal y la aparición de la menarquia es significativamente superior que en las maduradoras tardías (2.4 ± 0.7 versus 0.7 ± 0.3 , $p < 0.001$), aunque similar al de las maduradoras tempranas ($p = NS$).

3.4) Duración puberal, incremento puberal en talla y talla final en los diferentes grupos madurativos

Las niñas con pubertad avanzada, presentan una duración puberal y una ganancia puberal significativamente superior a la que presentan las niñas con inicio puberal entre los 10 y 13 años –Tabla 28–. Con ello consiguen compensar su menor talla al inicio puberal, consecuencia de su menor crecimiento prepuberal³⁰⁷ y al final del desarrollo no se observan diferencias significativas en el promedio de talla final entre los diferentes grupos madurativos.

Sin embargo, estos resultados puede que no sean generalizables. Ibáñez y colaboradores³⁸⁷, en un estudio realizado en niñas con inicio puberal a los 8.6 ± 0.1 años, en las que no se administró ningún tratamiento frenador de la pubertad, describen tallas finales similares a las tallas diana. Sin embargo, cuando dividen a las niñas en función del peso al nacimiento en dos subgrupos -bajo peso al nacimiento y normopeso-, demuestran que en el subgrupo de niñas con bajo peso al nacer se produce un avance significativo en la edad de la menarquia y que la talla final, es inferior a la talla diana y a la talla final del subgrupo de niñas con peso normal al nacimiento. Probablemente, en este subgrupo de niñas los mecanismos compensadores que hemos descrito en las niñas de nuestro estudio, entre menor talla al inicio puberal, mayor duración y crecimiento puberal, y mayor tiempo a la menarquia, no son efectivos y, finalmente, se produce un efecto deletéreo en la talla final. Estas niñas con bajo peso al nacimiento, avance puberal y baja talla han sido ampliamente estudiadas, y no queda claro si se producen cambios en la función hipotálamo-hipofisaria, en la hormona folículo estimulante, en la insulina o en la hormona del crecimiento^{74,388-390}. Además, la misma asociación (bajo peso en el nacimiento, pubertad rápidamente progresiva y baja talla en la edad adulta) también se ha descrito en niñas con disomía uniparental del cromosoma 14³⁹¹.

3.5) Duración puberal, incremento puberal en talla y talla final en la pubertad precoz

Por los datos aportados en la literatura, en niñas con pubertad precoz, sí parece producirse una disminución de su talla adulta, por las tallas finales descritas en algunos estudios observacionales^{167,168}. Intentamos describir las características de la dinámica del proceso de crecimiento y desarrollo puberal en el caso de un inicio puberal anterior a los 8 años. Para ello revisamos los datos publicados en la literatura –Gráfico 19–, por falta de datos en nuestra población.

Al analizar la duración puberal de estas niñas con pubertad precoz y contrastarla con los datos de nuestro estudio, observamos que en las niñas con pubertad precoz se produce el mismo fenómeno que el descrito en las niñas con pubertad avanzada y las niñas con inicio puberal entre los 10 y 13 años. Cuanto más precoz es el inicio puberal, mayor es la duración puberal –Gráfico 19–. Observamos, que el grupo de niñas con un inicio más precoz (1 años) presentan una duración de hasta 9 años significativamente superior a los 2.2 años que observamos en las niñas maduradoras tardías de nuestra población (inicio puberal a los 13 años) –Tabla 28 y Gráfico 12–.

Sin embargo, este fenómeno compensatorio entre talla al inicio puberal y duración puberal, resulta menos efectivo cuanto más temprano es el inicio puberal, produciéndose una pérdida de la talla final adulta en aquellas niñas con un inicio puberal anterior a los 8 años, comparadas con las niñas con un inicio puberal posterior a esta edad (Anova entre grupos A y B, $p < 0.001$).

En los datos de nuestro estudio hemos podido observar que, tanto en las niñas con pubertad avanzada como en las niñas con pubertad iniciada entre los 10 y los 13 años, las tallas finales son superiores a la talla diana ($p < 0.01$, –Tabla 28–). Cuando hemos realizado la comparación con los datos obtenidos del estudio de Sigurjonsdottir y colaboradores¹⁶⁷, y a pesar de que es un estudio de referencia en la mayoría de estudios sobre pubertad precoz, no debemos olvidar que se trata de un estudio retrospectivo realizado en el año 1968 que recoge datos de niñas con pubertad precoz registradas desde finales de los años 30. Por esta razón histórica las tallas finales de estas niñas serían probablemente inferiores a las actuales por los cambios seculares en el crecimiento que se han producido durante este periodo de tiempo, y probablemente la talla diana del grupo de niñas pertenecientes a este estudio (grupo A) será diferente a la del grupo de niñas pertenecientes a nuestro estudio (grupo B).

Para intentar subsanar estas posibles diferencias, analizamos las tallas finales de niñas con pubertad precoz sin tratamiento, en relación a la talla diana aportadas también por la bibliografía –[Tabla 26](#)–, y que ya se ha comentado en el apartado 2 de la discusión.

Un inicio puberal anterior a los 8 años conlleva unas tallas finales inferiores a las tallas dianas, que puede traducir una pérdida del potencial genético de crecimiento en talla. Con un inicio puberal anterior a esta edad se producen dinámicas del proceso del desarrollo y crecimiento puberal similares a las que hemos descrito en la pubertad avanzada –inicio a los 8 años- y en la pubertad considerada normal – inicio entre los 10 y 13 años-, pero que resultan inefectivas a la hora de compensar las diferencias en talla al inicio puberal. Por debajo de una edad crítica de inicio puberal y en determinadas circunstancias una intervención farmacológica podría resultar beneficiosa en lo que se refiere al intento de modificar o mejorar la talla final.

3.6) Edad normal de inicio puberal en niñas

Otro aspecto que queremos discutir, aunque no es motivo del presente trabajo, sí representa el tema principal del mayor número de artículos científicos publicados sobre pubertad. Se trata de la definición y/o redefinición de la edad normal de inicio puberal en niñas y la edad media de presentación de la menarquia. En la actualidad sigue siendo motivo de controversia y motivo de gran número de publicaciones.

Como hemos visto en la introducción, la pubertad en la especie humana se caracteriza por una variación fisiológica de la edad de inicio de entre 4 y 5 años entre individuos normales y en condiciones de vida similares⁶.

Durante mucho tiempo la edad normal de inicio puberal se ha definido en base a la edad media de aparición del estadio 2 de Tanner (desarrollo mamario en niñas y desarrollo de los genitales externos en niños) obtenida a partir de diferentes estudios. Se considera normal la edad media y hasta dos desviaciones estándar por encima y por debajo de esta media.

En la literatura, se describen medias de aparición del desarrollo mamario (ordenados por años de aparición de los estudios) de 11.15 años¹⁴⁰; 11.2³³⁶; 10.8¹⁴⁹; 10.9¹⁴⁴; 10.95³⁹²; 10.81¹⁴²; 11.2³⁹³; 10.8³⁹⁴; 9.96 años¹⁷; 10.72 (percentil 50)¹⁴³; 10.7³⁴⁴; 10.3³⁴⁸ y 10.88³⁵¹ años.

Discusión: comparación niñas con inicio a los 10-13 años y niñas con inicio a los 8

Herman-Giddens y colaboradores en 1997¹⁷ describen que la edad media de aparición del desarrollo mamario es de 9.96 ± 1.82 años para las niñas blancas y 8.78 ± 2.0 para las niñas de color (un año y dos años antes, respectivamente, que la edad descrita por estudios anteriores) y concluyen que se ha producido un avance en la edad de aparición de la pubertad. Es a partir de este estudio, que se plantea el reexaminar los límites del desarrollo puberal en niñas e incluso cambiar las definiciones de pubertad normal y pubertad avanzada-precoz^{312,395} y únicamente en la revista *Pediatrics* entre el octubre del 2002 y el abril del 2003, aparecieron publicados 10 artículos sobre la pubertad^{18-22, 51,94-97}. Seis de los artículos están basados en el NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) y la mayoría presentan resultados o conclusiones conflictivas^{19-22,95,96}. La edad de aparición del desarrollo mamario en todos ellos varía desde los 9.6¹⁷ a los 10.38²⁰.

A pesar de que algunos estudios apuntan a un posible avance en la edad de inicio del desarrollo puberal, según estos estudios parece ser que la edad de aparición de la menarquia ha permanecido constante en los últimos 50 años, tanto en Estados Unidos^{17,19,20,344,351,396}, como en el Reino Unido³⁹⁷ y sería similar a la edad media descrita en las niñas de 9 a 13 años de nuestra población¹⁰⁰. Sin embargo, de nuevo encontramos discrepancias entre los estudios y otras publicaciones apuntan a un posible avance en la edad de aparición de la menarquia^{22,21,398,413}.

Nosotros creemos que quizás será conveniente redefinir los límites de edad del desarrollo puberal normal, en cada grupo poblacional y en las distintas razas. Hasta ahora se definían en base a la edad de desarrollo del 95% de la población o 2 desviaciones estándar por debajo de la media de edad del inicio puberal normal, por lo sólo un 2.5% de las niñas tienen un inicio puberal por debajo de los 8 años. Creemos conveniente realizar una serie de consideraciones en cuanto al estudio de Herman-Giddens y colaboradores¹⁷:

1) Se trata de un estudio transversal con 17.077 niñas, en el que no se realiza seguimiento del crecimiento, desarrollo puberal y evolución puberal.

2) La determinación del estadio puberal se realiza en la mayoría de los casos únicamente por inspección, siendo en este caso muy difícil diferenciar en los casos de obesidad entre el tejido mamario y el tejido adiposo.

3) El límite de edad superior de las niñas es de 12 años, por lo que la muestra puede resultar sesgada por la poca representación de las niñas del grupo madurador tardías (inicio posterior a los 12).

Discusión: comparación niñas con inicio a los 10-13 años y niñas con inicio a los 8

4) Basándonos en la definición utilizada para definir la pubertad normal: media de aparición del desarrollo mamario ± 2 desviaciones estándar, los autores cuestionan considerar un inicio normal a partir de los 6.3 años. En nuestro estudio –Tabla 26 y Gráfico 18–, observamos que probablemente antes de los 8 años se afecta el crecimiento, y las niñas con inicio puberal antes de los 6 años, alcanzan una talla final inferior a su talla diana.

5) A pesar del avance en la aparición del desarrollo mamario, la edad media de aparición de la menarquia sería similar a la descrita hace 50 años: 12.9 años.

6) Además, creemos que no en todos los casos la presentación de un estadio mamario 2 conlleva implícito un inicio puberal.

A pesar de todo, la tendencia secular en el crecimiento en talla^{143,346-347,349,351-352,399-403} y la tendencia secular en el desarrollo puberal sigue siendo una cuestión controvertida en la actualidad y motivo de muchas publicaciones^{143,312,340,344,349,351,352,398,404-415}.

Para finalizar, en nuestra opinión creemos que los límites de edad del desarrollo puberal normal no deben establecerse únicamente en función criterios meramente estadísticos, como se ha realizado hasta el momento, y en los que no se contempla el crecimiento global.

En nuestro estudio, al comparar los diferentes ritmos madurativos en función de la edad de inicio puberal, sólo hemos estudiado dos de los de los múltiples aspectos del desarrollo que deberían tenerse en cuenta: la dinámica del crecimiento y la talla final adquirida.

Creemos que deben estudiarse y valorarse otros aspectos del desarrollo entre ritmos madurativos, tales como la masa grasa y posible obesidad, masa ósea y posible osteoporosis, la función reproductiva, la capacidad cognitiva y desarrollo intelectual y también aspectos psicológicos. Pensamos que sólo aquellos casos en los que el hecho de ser madurador temprano o tardío, permita un desarrollo íntegro de todos estos aspectos del desarrollo, deberían ser considerados como normales para realizar el desarrollo puberal, y por tanto edades óptimas para el inicio puberal.

4) Discusión de los resultados del tratamiento con testosterona en los niños con pubertad diferida en relación con un grupo control

4.1) Justificación del estudio

La pubertad diferida se caracteriza por un inicio puberal posterior a los 14 años, que conlleva una talla baja y un retraso en la maduración ósea²⁴⁹, y que provoca múltiples problemas psicológicos por la inmadurez sexual, existiendo resultados controvertidos sobre la talla final alcanzada sin tratamiento –Tabla 10–. El estudio se inició en 1987, momento en que aparecieron algunos estudios de intervención (con oxandrolona y testosterona), siendo su administración controvertida por los posibles efectos de la testosterona sobre el cierre epifisario y la posible disminución de su talla final^{265,266}. No existían datos concluyentes de los efectos del tratamiento a largo plazo, pero parecía entreverse una posible disminución en la talla predicha^{416,417}.

4.2) Discusión metodológica

a) Asignación al grupo control o grupo tratado

Ante la dificultad para conseguir pacientes para un ensayo clínico aleatorio, se optó por un diseño de caso-control, según preferencia de los padres, con lo que el valor de los resultados obtenidos baja de potencia. Para minimizar este hecho analizamos características antropométricas y analíticas de los niños de ambos grupos obteniendo resultados similares, lo cual hace esperar que no exista un sesgo oculto de gran envergadura.

La asignación al grupo que recibía tratamiento o al grupo control se pretendía realizar de forma randomizada. Sin embargo, una vez hecho el diagnóstico de pubertad diferida, se explicaba a los padres en qué consistía el tratamiento, cuáles eran las ventajas y cuáles eran los posibles efectos secundarios. Algunos padres mostraron su negativa a la realización del tratamiento hormonal, por lo que los niños pasaban a formar parte del grupo control. Al inicio del estudio comparamos las características de ambos grupos, para conocer si se había producido un sesgo, y que por ejemplo, sólo los niños con mayor retraso puberal y menor talla hubieran aceptado la realización del tratamiento. Observamos que los niños con pubertad diferida del grupo control y del grupo que

recibió tratamiento con testosterona depot eran comparables en todas las variables analizadas (antropométricas, hormonales, madurativas y tallas de los progenitores) –Tabla 31–.

No se trata pues de un estudio randomizado, pero podemos considerar que son dos grupos comparables en el momento de inicio del estudio, por lo que atribuimos las diferencias observadas en el crecimiento principalmente al tratamiento con testosterona.

b) Tipo, dosis y duración del tratamiento

En la literatura existe una gran heterogeneidad entre los estudios, tanto a la hora de definir la pubertad diferida e identificar las causas que la producen¹⁶, como en los tratamientos propuestos (tanto en la edad de inicio, dosis, tipo y duración), hecho que dificulta la comparación y generalización de los resultados.

La dosis de testosterona propuesta para el tratamiento varía de unos estudios a otros. Martín y colaboradores³⁰⁰ estudiaron los efectos a largo plazo del tratamiento con tres dosis diferentes de testosterona, 200, 100 y 50 mg (entre 9 y 12 meses de duración) y demostraron que con la dosis mayor (200 mg) se producía una disminución significativa de la talla final adulta. Zachman y colaboradores²⁶⁵ proponen dosis bajas de testosterona, entre 50-100 mg/intramuscular/mes (durante aproximadamente 6 meses de duración).

En nuestro estudio la forma de tratamiento escogida al inicio del estudio fue la testosterona depot 50 mg/intramuscular, una vez al mes durante un período de 6 meses. De esta manera, evitamos administración de elevadas dosis de dicha hormona con el objetivo de intentar paliar los efectos contraproducentes que dicho tratamiento ejerce sobre la maduración ósea descrita por Sobel y colaboradores⁴¹⁶. La duración de 6 meses es suficiente para que en todos los niños se produzca una aceleración en la velocidad de crecimiento y realicen un importante crecimiento en talla y un avance en su maduración sexual, sin que se comprometa con ello su talla final.

La duración total del tratamiento es también muy variable entre estudios. Algunos estudios concluyen que el tratamiento corto con andrógenos no produce una disminución de la talla final^{265,285,418}. Sin embargo, en estos estudios se utilizan diferentes preparaciones y diferentes protocolos de estudio sin que pueda establecerse cuál es el régimen de tratamiento más adecuado. Richman y colaboradores²⁸⁶ administraron 50 mg al mes durante una media de 1.2 ± 0.3 años, sin compromiso aparente de la talla final. Por esta razón, decidimos también mantener el tratamiento durante un semestre.

La edad indicada para el inicio del tratamiento no está consensuada. La escogida por nosotros para el inicio del tratamiento es de 14 años, para asegurar al máximo el diagnóstico de pubertad diferida, esperando a que los niños iniciaran de forma espontánea la pubertad y evitar así la administración de tratamientos exógenos y en un intento de realizar grupos de edad homogénea en el inicio del tratamiento. Dicha edad varía también de unos autores a otros. Papadimitriou y colaboradores²⁸⁰ proponen el tratamiento con bajas dosis de oxandrolona tan pronto se realiza el diagnóstico de pubertad diferida, para evitar de esta manera los problemas psicológicos. Para Wilson y colaboradores²⁶⁶ debe esperarse a que los niños tengan al menos 14 años, y que no presenten ó presenten poco desarrollo puberal, mientras que Albanese y colaboradores²⁶¹ aconsejan el inicio del tratamiento a la edad de 12 años, en un intento de mejorar el crecimiento espinal (segmento corporal superior) que se encuentra disminuido en la pubertad diferida, y con ello mejorar la talla final.

4.3) Efectos del tratamiento

Las características clínicas que caracterizan la pubertad diferida son la talla baja y el retraso en la maduración sexual, que conlleva múltiples problemas psicológicos en estos niños. El tratamiento tiene como objetivo paliar estos efectos a corto plazo y conseguir una talla final de acuerdo al potencial genético de crecimiento de dichos niños, sin afectar la fertilidad ni la masa ósea a largo plazo.

a) Efectos del tratamiento sobre la maduración ósea

Uno de los posibles efectos negativos del tratamiento con testosterona es la aceleración de la maduración ósea, con un cierre temprano de las epífisis de crecimiento y una disminución de la talla final.

Con el régimen de tratamiento utilizado por nosotros no se produce un efecto negativo sobre la maduración ósea. Ésta avanza 0.37 ± 0.2 años en el período de 6 meses que dura el tratamiento y en total 0.85 ± 0.35 años en el periodo de un año tras el inicio del estudio –Tabla 32–. Una limitación de nuestro estudio es que no disponemos de datos de maduración ósea en el grupo

Discusión: tratamiento de la pubertad diferida con relación a un grupo control

control, por lo que no conocemos cuál es la evolución normal de dicha maduración sin tratamiento. Sin embargo, en la literatura existe un estudio que compara la evolución de la maduración ósea en un grupo de niños con pubertad diferida, unos tratados con 100 mg testosterona y otros sin tratamiento²⁹¹. Describe una evolución similar de dicha edad ósea en ambos grupos, sin efecto negativo del tratamiento a esa dosis. A dosis superiores (200 mg)³⁰⁰ sí se había descrito un efecto negativo sobre la maduración ósea, produciéndose un avance excesivo de la maduración ósea y una posible pérdida de talla final³⁰⁰. De todo ello, podemos concluir que dosis bajas de testosterona 50-100 mg, no aceleran la maduración ósea, lo cual muestra una evolución similar a la que se observa en niños no tratados.

b) Efectos del tratamiento sobre el peso y la composición corporal

Con la pubertad normal se produce un aumento en el peso corporal y cambios en la composición corporal^{11,419,420}.

En el caso de los niños con pubertad diferida de nuestro estudio observamos que la evolución del peso y el IMC –Gráfico 28 y Tabla 33–, aunque tiende a ser superior en el grupo tratado, no es estadísticamente significativo respecto al grupo control, por lo que su evolución, con el tratamiento, es la normal que se esperaría con la pubertad.

Con el tratamiento con testosterona se produce un aumento en el peso corporal, que engloba masa muscular y masa grasa. Al analizar el área muscular del brazo –Gráfico 29–, en un intento de conocer el efecto que la testosterona ejerce sobre los diferentes componentes corporales, observamos que en el grupo tratado se produce durante el año posterior al inicio del tratamiento un incremento en dicha área mayor que el que se produce en el grupo control ($p < 0.005$)^{292,293}. A pesar de ello, dicha área muscular vuelve a valores similares entre ambos grupos a la edad de 19 años ($p = \text{NS}$). Ello muestra que el efecto beneficioso del tratamiento sobre la musculatura (y probablemente también en su autoestima) es transitorio y que no se observan efectos a largo plazo, puesto que no se producen diferencias en la composición corporal a la edad adulta respecto el grupo control. Aunque no analizamos la masa grasa, otros estudios han demostrado un aumento del peso corporal, con el tratamiento, que se traduce en cambios objetivables en la composición corporal –Tabla 12–, se produce una disminución de la masa grasa^{292,293,421}.

c) Efectos del tratamiento sobre la maduración sexual

A la hora de analizar la maduración sexual, debemos tener en cuenta tanto la evolución de los caracteres sexuales secundarios como la variación del índice del volumen testicular.

En el momento de inicio del estudio ambos grupos presentan un volumen testicular prepuberal¹¹, –Tabla 31–, que se traduce en unos caracteres sexuales secundarios prepuberales y niveles bajos de testosterona. Con el tratamiento observamos una progresión más rápida de los caracteres sexuales secundarios –Tabla 34– que en el grupo control, se traduce en un mayor número de niños con genitales en estadios 3 y 4, al igual como ha descrito otros autores²⁸³.

Anteriormente al inicio de este estudio, algunos autores^{422,423} habían apuntado a la posibilidad de que con la administración de testosterona se inhibiera el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal. Sin embargo, en nuestro estudio observamos que el índice del volumen testicular evoluciona de forma paralela en ambos grupos –Gráfico 30–, por lo que el tratamiento propuesto por nosotros no interfiere, en la activación del dicho eje. Estos resultados coinciden con los reportados por otros autores^{261,291}.

d) Efectos del tratamiento sobre la velocidad de crecimiento

Los niños con pubertad diferida presentan una talla baja y un enlentecimiento de la velocidad de crecimiento. Se ha descrito un descenso transitorio de la hormona del crecimiento en esta situación clínica^{424,425}. Más recientemente, Adan y colaboradores²⁵¹ han concluido que esta disminución de la velocidad de crecimiento depende del volumen testicular y de la concentración plasmática de testosterona, pero no del pico de hormona del crecimiento ni de la concentración plasmática de IGF-I o de BP-3²⁵¹, demostrándose que el tratamiento con testosterona produce un aumento de dicho pico⁴²⁶.

Ambos grupos en el momento de inicio del estudio presentan una velocidad de crecimiento de aproximadamente, 4.7 cm por año, considerada una velocidad de crecimiento prepuberal. El tratamiento con testosterona produce una aceleración en dicha velocidad durante el año posterior al inicio –Gráfico 31–, mayor que la que se produce en el grupo control. Resultados que coinciden con lo descrito por otros autores con diferentes regímenes de tratamiento⁴²⁷.

El pico de crecimiento puberal depende de la combinación de la hormona del crecimiento y de los esteroides sexuales, y no se suele esperar que los niños normales lo empiecen hasta alcanzar un volumen testicular de 10 ml⁴²⁸. Sin embargo el grupo de niños tratados de nuestro estudio presenta su pico de crecimiento durante el año posterior al inicio, momento en el que su índice del volumen testicular es de 9.07 ± 1.11 ml –Gráfico 30–, por efecto de la testosterona administrada. Por lo tanto, con el tratamiento se consigue modificar el momento del pico de crecimiento en talla haciendo que éste se produzca a una edad más temprana de lo que se esperaría por su estadio puberal y por el retraso de la maduración ósea, produciendo un aumento significativo en los niveles de IGF-1²⁹⁰ y en la secreción de GH^{426,429}.

4.4) Efectos del tratamiento sobre la talla final

En el momento de inicio del estudio ambos grupos presentan una talla similar, que se ha descrito baja para la edad (por debajo de 2 desviaciones estándar de la talla media para la edad)⁴³⁰. El tratamiento no produce diferencias en la talla entre los dos grupos durante todo el estudio –Gráfico 32– a pesar de que, como hemos visto en el apartado anterior, sí produce diferencias en la velocidad de crecimiento –Gráfico 31–.

Dosis bajas de testosterona pueden producir un aumento de la velocidad de crecimiento de 3.8 ± 0.3 cm / año a 10 ± 2 cm / año²⁸⁶, que fue uno de los motivos que puso en duda el posible efecto deletéreo de dicho tratamiento.

La talla final alcanzada por el grupo tratado con testosterona depot no difiere de la alcanzada por el grupo control –Gráfico 32–. Resultados que coinciden que los reportados por otros estudios, en los que también se compara un grupo tratado con un grupo control^{265,294,295}. Podemos afirmar, por lo tanto, que el tratamiento a estas dosis no posee ningún efecto negativo sobre la talla. Martin y colaboradores describieron cómo la utilización de testosterona a dosis altas de 200 mg, sí producía un efecto negativo sobre la talla final en comparación a la utilización de dosis más bajas de 100 ó 50 mg³⁰⁰.

Un punto de gran controversia es si los niños con pubertad diferida no tratados alcanzan una talla final comparable a la talla diana^{265-269,271,431}, por lo que se ha cuestionado la intervención farmacológica en dicha situación clínica. Crowne y colaboradores²⁵⁸ describen también en niños con pubertad diferida sin tratamiento, una talla final similar a la talla diana, pero inferior a la talla

media de los progenitores, justificando con ello la intervención farmacológica en dicha situación clínica. Otros estudios, sin embargo, describen que los niños con pubertad diferida sin tratamiento son más bajos de lo que se esperaría por la talla de sus progenitores^{258,260,270,272-273,432}. La diferencia entre la talla final y la talla diana puede llegar a ser hasta de 10 cm^{269,271,273}.

En nuestro estudio, tanto el grupo control como el grupo tratado presentan una talla final significativamente superior a la talla media de los progenitores y a la talla diana –Tabla 36–, por lo que en ambos casos se alcanza su potencial genético de crecimiento.

4.5) Efectos sobre el proceso biológico del crecimiento puberal

Hemos observado que el tratamiento con testosterona produce una serie de cambios objetivables sobre la dinámica del pico de crecimiento y el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. Nos planteamos si estos cambios son capaces de modificar el proceso biológico de crecimiento puberal, por lo que comparamos la duración puberal y el crecimiento puberal en talla –Tabla 36–. Observamos que tanto el grupo control como el grupo tratado presentan una ganancia puberal similar, fenómeno descrito también por Arrigo y colaboradores²⁹⁴.

Poyrazoglu y colaboradores, analizan la talla final en 30 niños con pubertad diferida, que es inferior tanto a la talla diana como a la talla predicha, como consecuencia de una talla más baja en el momento de inicio, una menor duración entre el inicio puberal y el pico de crecimiento en talla, una menor velocidad en el momento del pico de crecimiento en talla y un segmento superior corporal disminuido²⁶⁰.

Du Caju y colaboradores⁴³³, analizan de forma retrospectiva el crecimiento de 85 niños maduradores tardíos que alcanzan una talla final normal, en comparación con los datos de crecimiento de una población normal⁴³⁴. Los autores describen una deceleración del crecimiento entre los 4 y 12 años de edad, que se traduce en una disminución de la talla SDS de -0.8 a -1.1. Esta disminución se mantiene constante entre los 12 y 14 años; sin embargo, la talla SDS disminuye a -1.6 por un aumento de la velocidad de crecimiento en el grupo control. En cambio, los niños con pubertad diferida (subgrupo tratado y subgrupo con pubertad espontánea) alcanzan una talla final similar a la de la población normal, porque compensan este retraso en el crecimiento prepuberal por una mayor duración del crecimiento puberal y un mayor pico de crecimiento puberal⁴³³.

Discusión: tratamiento de la pubertad diferida con relación a un grupo control

Cuando revisamos los estudios aparecidos en la bibliografía, nos encontramos con grandes discrepancias metodológicas:

- A la hora de seleccionar los niños con pubertad diferida: Arrigo y colaboradores²⁹⁴, realizan tratamiento con testosterona en 22 niños de edad comprendida entre 14.3-18.2 años (media de 15.3 ± 1.2 años), mientras que Albanese y colaboradores²⁶¹ realizan tratamiento en niños con una edad media de 14.3 años (edad comprendida entre 12-18 años). Joss y colaboradores²⁸³, utilizan como criterio diagnóstico de pubertad diferida, una talla baja y un retraso en la maduración ósea, iniciando el tratamiento a una edad media de aproximadamente 11 años.
- Estudios realizados únicamente en el grupo control o grupo tratado^{258,279,286,435}.
- Grupos no comparables en el inicio del tratamiento: Arrigo y colaboradores²⁹⁴ realizan un estudio en un grupo control y un grupo que recibe tratamiento que en el momento de inicio difieren significativamente en la edad cronológica; Wilson y colaboradores²⁶⁶, comparan grupos que en el momento de inicio del tratamiento difieren en edad cronológica, en edad ósea y en talla.
- Dosis de testosterona y duración del tratamiento, que varía de un estudio a otro.

A pesar de ello, existen dos estudios que describen grupos comparables en el momento de inicio, que describen resultados similares a los descritos por nosotros de nuestro estudio^{265,295}.

Para resumir, diremos que el tratamiento con testosterona posee efectos a corto plazo, acelerando el desarrollo puberal (características sexuales secundarias) y acelerando el crecimiento corporal, tanto en talla (con aumento significativo de la velocidad de crecimiento y aumento significativo de la talla) como en peso (produciendo aumento significativo de la masa muscular). A largo plazo, permite alcanzar una talla final de acuerdo al potencial genético de crecimiento, sin afectar al eje gonadal y permitiendo un correcto desarrollo testicular.

En la actualidad siguen investigándose nuevos tratamientos con el objetivo de mejorar la talla final en la pubertad diferida.

5) Comparación de los resultados del proceso biológico del crecimiento y desarrollo puberal en niños con inicio puberal entre los 11 y 14 años de edad y en niños con pubertad diferida

En el apartado 6 de resultados, comparábamos la dinámica del proceso biológico del crecimiento y desarrollo puberal en niños con inicio puberal entre los 11-14 años y niños con pubertad diferida (inicio puberal posterior a 14 años), para intentar conocer si se producían características particulares en dicha dinámica cuando el inicio puberal se producía en el caso de niños maduradores tardíos extremos. En este apartado discutimos estos resultados.

5.1) Discusión metodológica

Los niños pertenecientes al grupo control y grupo tratado (estudiados en detalle en el apartado 5 de resultados, como dos grupos independientes), presentaban características similares en cuanto al desarrollo puberal -crecimiento puberal en talla y duración puberal- como podemos observar en la –[Tabla 36](#)– y en cuanto a la talla final –[Tabla 35](#)–.

A pesar de estas similitudes, en este apartado se considera únicamente el grupo control. El motivo es que con el tratamiento, se indujo farmacológicamente el inicio puberal a la edad de 14.1 años, edad muy similar a la edad en que inicia la pubertad el grupo madurador tardío (del grupo de inicio entre 11-14 años), por lo que con la intervención farmacológica modificamos el ritmo madurativo y obtenemos un grupo de niños similar al grupo con inicio espontáneo a los 14 años.

5.2) Crecimiento en talla en los diferentes grupos madurativos

En este caso, al comparar los grupos, observamos que los niños maduradores tempranos presentan en el momento de inicio de su pubertad –[Gráfico 33](#)– una talla significativamente inferior a la de los niños maduradores tardíos (con inicio a los 14 años y niños con pubertad diferida). Por tanto, la talla en el momento de inicio puberal es tanto menor cuanto más temprano es el inicio puberal, fenómeno paralelo al que hemos descrito previamente en niñas.

Cuando comparamos los extremos con un inicio más tardío, es decir, los niños con inicio a los 14 años y los niños con pubertad diferida (inicio a los 14.7), éstos presentan una talla 153.6 ± 6.0 y 155.9 ± 3.9 cm respectivamente, que es lo que esperaríamos según la dinámica expuesta en todo el trabajo, aunque la diferencia no es estadísticamente significativa.

Estos resultados evidencian también en niños, que el hecho de ser madurador temprano o madurador tardío, lleva implícitas diferencias de más de 10 cm en el momento de inicio puberal, y que estas diferencias en talla, también se producen en los años previos y posteriores al inicio puberal y se traducen en una gran variabilidad en las tallas de estos niños durante todo el desarrollo.

5.3) Duración puberal y incremento puberal en talla

Los niños con pubertad diferida presentan una duración puberal menor que los niños maduradores tempranos –[Gráfico 34](#)–, siguiendo la dinámica vista para los niños con inicio puberal entre 11 y 14 años y también en las niñas. La duración puberal es tanto menor cuanto más tardío es el inicio puberal. A la vez, los niños con pubertad diferida presentan una duración puberal menor que los niños que inician su pubertad a los 14 años ($p < 0.05$).

El incremento puberal en talla –[Gráfico 35](#)– en los niños con pubertad diferida, también es significativamente inferior al que se produce en los niños con inicio puberal a los 14 años, y significativamente inferior a los niños con inicio puberal a los 11 años (16.5 versus 29.4 cm, $p < 0.001$).

Los niños con pubertad diferida al igual como vimos en las niñas con pubertad avanzada pero en el extremo contrario, presentan diferencias en la dinámica del proceso de crecimiento y desarrollo puberal respecto a la dinámica observada en los niños con un inicio a edades de inicio puberal dentro de los límites de desarrollo considerados normales. En este caso, el inicio puberal más tardío les permite un mayor crecimiento prepuberal y por consiguiente una mayor talla en el momento del inicio puberal respecto a los niños maduradores más tempranos. Sin embargo, en los niños con pubertad diferida, esta mayor talla en el momento del inicio de la pubertad es compensada por una menor duración puberal y un menor incremento puberal en talla.

5.4) Talla final en los diferentes grupos madurativos

A pesar de las diferencias en talla que se producen en el inicio puberal y durante todo el desarrollo puberal, todos los grupos con diferentes ritmos madurativos alcanzan tallas finales similares –Gráfico 33 y Tabla 37–. En todos los casos esta talla final está de acuerdo con su potencial genético de crecimiento al superar a las tallas diana –Tabla 37–.

Los diferentes grupos madurativos presentan diferentes dinámicas del proceso del crecimiento y desarrollo puberal, que les permite compensar las diferencias en la duración de cada una de las etapas de crecimiento que implica ser madurador temprano y tardío y, con ello, intentar aprovechar al máximo esta fascinante etapa del desarrollo humano que es la pubertad. Al final del desarrollo todos los grupos alcanzan una talla final similar.

5.5) Edad normal del inicio puberal en niños

La edad normal de inicio puberal en niños no ha sido tan ampliamente estudiada como la edad normal de inicio puberal en niñas. Papadimitriou y colaboradores⁴³⁶ apuntan que los cambios seculares en la maduración puberal afectan con mayor intensidad a las niñas que a los niños; de ahí que la mayoría de estudios se basan en el análisis del posible avance de la maduración puberal sólo en niñas.

En el caso de los niños, la edad normal del inicio puberal se define de la misma forma que en el caso de las niñas, es decir, en función de la edad media \pm dos desviaciones estándar. Las edades medias de la aparición del desarrollo genital en niños reportadas por Marshall y colaboradores¹⁴⁶ (11.6 años) en 1970 en el Reino Unido son similares a las reportadas por otros estudios posteriores realizados en otros países: 11.6 años en 1983¹⁴⁵; 11.5 en 1985⁷; 11,2 en 1996³⁹⁴; 11.6⁴³⁸ y 11.5¹⁴³ en 2000; 11.2 en el 2001³⁴⁴; 12.3 en 2002 en España⁴³⁷; 11.5 en 2004⁴⁴¹ y 11.8 en 2006³⁵¹. Estas edades medias, similares y todas ellas entre los 11 y 12 años, contrastan con la media reportada por Herman-Giddens en el 2001⁴³⁸, de 9.7 años encontrada en la población del estudio NHANES III.

Discusión: niños con inicio puberal entre 11-14 años y niños con pubertad diferida

De nuevo, y al igual que en el caso de la niñas, cuando analizamos los diferentes estudios, debemos tener en cuenta la metodología utilizada en cada caso para definir el inicio puberal. Herman-Giddens en el 2001⁴³⁸ obtienen los datos únicamente por inspección visual, sin palpación ni medida del volumen testicular. Reiter y colaboradores⁴⁴⁰ sugieren que el sesgo de los datos puede ser importante, porque el incremento en el volumen testicular es crítico en la evaluación del estadio G2 de Tanner. En el estudio de Roche y colaboradores³⁹³ la valoración del estadio genital se llevó a cabo mediante auto-exploración (self-assessment), encontrándose una edad media de aparición del estadio G2 de 11.2 años, aunque el método utilizado también ha sido cuestionado.

Creemos que también en el caso de los niños debemos ser cautos a la hora de generalizar los resultados obtenidos en los diferentes estudios por las discrepancias metodológicas entre ellos: tanto en el diseño (estudios longitudinales o transversales), como en la selección de las muestras, edad de las muestras, tamaño de la muestras, valoración de la maduración puberal (por autoexploración, por fotografías, por inspección, por palpación), entre otros, que limitaría el valor de los resultados obtenidos.

Todo ello, parece indicar la necesidad de realizar estudios longitudinales, utilizando el mismo diseño y metodología en los diferentes países, para poder conocer con mayor exactitud si en los niños se produce o no un avance en su maduración puberal, tal y como apuntarían los estudios más recientes^{412,442}.

Conclusiones

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
DINÀMICA DEL PROCESO DE DESARROLLO Y CRECIMIENTO A EDADES DE INICIO PUBERAL NORMALES, TEMPRANA EN NIÑAS Y TARDÍA EN NIÑOS.
Maria Dolores Llop Viñolas
ISBN: 978-84-690-7598-2 / DL: T.1408-2007

Conclusiones

CONCLUSIONES

- 1) Dinámica del proceso y desarrollo puberal en niñas con inicio puberal entre los 10-13 años y niños con inicio puberal entre los 11-14 años.
- 2) Tratamiento con análogos de la GnRH en la pubertad avanzada en relación con un grupo control.
- 3) Dinámica del proceso y desarrollo puberal en niñas con pubertad avanzada y niñas con inicio puberal entre los 10-13 años.
- 4) Tratamiento con testosterona en la pubertad diferida.
- 5) Dinámica del proceso y desarrollo puberal en niños con pubertad diferida y niños con inicio puberal entre los 11-14 años.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
DINÀMICA DEL PROCESO DE DESARROLLO Y CRECIMIENTO A EDADES DE INICIO PUBERAL NORMALES, TEMPRANA EN NIÑAS Y TARDÍA EN NIÑOS.
Maria Dolores Llop Viñolas
ISBN: 978-84-690-7598-2 / DL: T.1408-2007

Conclusiones

1) Dinámica del proceso y desarrollo puberal en niñas con inicio puberal entre los 10-13 años y niños con inicio entre los 11 y 14 años

- El inicio puberal se caracteriza por una variabilidad de 4-5 años en condiciones normales. El hecho de iniciar la pubertad a una edad más temprana o tardía determina diferentes ritmos en la dinámica del crecimiento y desarrollo puberal.
- Entre las niñas y niños maduradores tempranos y tardíos, con un inicio puberal normal, se producen importantes diferencias en talla tanto en función de la edad cronológica como en función de su maduración durante más de cinco años. Los maduradores tempranos son más altos a una determinada edad cronológica, pero son más bajos en el momento del inicio puberal que los maduradores tardíos.
- En el caso de las niñas, aquellas con un inicio puberal más temprano, presentan la menarquía a una edad más temprana, aunque el tiempo que transcurre desde el inicio puberal hasta su aparición es mayor que en las maduradoras tardías.
- Las niñas con inicio puberal entre 10 y 13 años que presentan la menarquía a una edad más temprana, alcanzan una talla final similar a las niñas que presentan la menarquía a una edad más tardía.
- Tanto en niñas como en niños, se producen diferencias significativas entre los diferentes grupos madurativos en la dinámica del proceso biológico del crecimiento y del desarrollo puberal. La duración puberal y el incremento puberal en talla son tanto mayores cuanto más temprano es el inicio puberal, consiguiendo de esta manera compensar su menor crecimiento durante la fase prepuberal.
- Al final de su proceso de crecimiento, tanto las niñas como los niños con diferente edad de inicio puberal, alcanzan tallas finales que no son distintas entre los grupos de cada sexo y que corresponden a las que se esperaría según su potencial genético de crecimiento.

2) Tratamiento con análogos niñas con pubertad avanzada en relación con un grupo control

- El tratamiento con análogos de la GnRH en la pubertad avanzada tiene efectos a corto plazo clínicamente verificables: enlentece la velocidad de la maduración ósea, la velocidad de crecimiento, la maduración sexual y retrasa la edad de aparición de la menarquia.
- El tratamiento con análogos no es capaz de modificar la relación entre duración e intensidad del crecimiento puberal y no tiene ningún efecto beneficioso sobre la talla final. Ambos grupos alcanzan tallas finales que no son estadísticamente similares y en ambos casos son superiores a su talla diana.
- Los resultados obtenidos son aplicables a nuestra población, pero no generalizables ni extrapolables a otras poblaciones ni razas, en las que la dinámica del proceso de crecimiento y desarrollo puberal puede diferir genética y/o ambientalmente.
- Parece existir una edad crítica de inicio puberal (a los 7 años o antes en las niñas) y en esas determinadas circunstancias, los mecanismos compensadores entre menor talla al inicio puberal, mayor duración y mayor crecimiento puberal, así como mayor tiempo hasta la menarquia no son efectivos, y se produce entonces un efecto deletéreo en la talla final.

En estos casos la intervención farmacológica sí podría resultar beneficiosa, en lo que se refiere al intento de modificar o mejorar la talla final. En el caso de querer seguir investigando la utilidad de nuevos tratamientos, deberían realizarse ensayos clínicos aleatorios, sin discrepancias metodológicas, para que se logre evaluar el efecto potencialmente beneficioso de dichos tratamientos.

3) Dinámica del proceso de crecimiento y desarrollo puberal en niñas con pubertad avanzada y niñas con inicio puberal entre 10 y 13 años

- Las niñas con pubertad avanzada, siguen una dinámica del proceso de crecimiento y desarrollo puberal diferente a la de las niñas con inicio puberal entre los 10 y los 13 años, consecuencia de su diferente edad de inicio puberal y por tanto de su ritmo madurativo.
- Entre las niñas con pubertad avanzada y las niñas con pubertad iniciada entre los 10 y los 13 años de edad se producen diferencias significativas en talla durante todo el desarrollo, que desaparecen al inicio de la edad adulta.
- En las niñas con pubertad avanzada, el tiempo que transcurre entre el inicio puberal y la aparición de la menarquia es mayor que en las maduradoras tardías, aunque similar al de las maduradoras tempranas de la población normal con inicio a los 10 años.
- Las niñas con pubertad avanzada, presentan una duración puberal y una ganancia puberal significativamente superior que las niñas con inicio puberal entre los 10 y los 13 años de edad, hecho que les permite compensar su menor talla al inicio puberal, y alcanzar una talla final que no es distinta a la de las niñas con inicio puberal posterior.
- Los límites de edad del desarrollo puberal normal, no deben establecerse únicamente en función de la edad media en que se produce los signos físicos de su inicio. Deben tenerse en cuenta múltiples aspectos del desarrollo y debe compararse su evolución entre los diferentes grupos madurativos: masa grasa y posible desarrollo de obesidad, masa ósea y posible aparición de osteoporosis, función reproductiva, capacidad cognitiva y desarrollo intelectual así como aspectos psicológicos.
Sólo en aquellos casos en que el hecho de ser madurador temprano o tardío, permita un desarrollo íntegro y óptimo en todos estos aspectos, el desarrollo puberal puede considerarse normal.

Conclusiones

4) Tratamiento con testosterona en niños con pubertad diferida

- El tratamiento con testosterona de niños con pubertad diferida produce efectos a corto plazo: acelera el desarrollo puberal (características sexuales secundarias), acelera el crecimiento corporal tanto en talla (con aumento significativo de la velocidad de crecimiento, y aumento significativo de la talla) como en peso (produciendo aumento significativo de la masa muscular). A largo plazo, permite alcanzar una talla final de acuerdo al potencial genético de crecimiento, sin afectar al eje gonadal y permitiendo un desarrollo testicular correcto.

5) Dinámica del proceso de crecimiento y desarrollo puberal en niños con pubertad diferida y niños con inicio puberal entre 11 y 14 años

- Los niños con pubertad diferida, siguen una dinámica del proceso de crecimiento y desarrollo puberal diferente a la de los niños con inicio puberal entre los 11 y los 14 años, consecuencia de su diferente edad de inicio puberal y por tanto de su ritmo madurativo.
- Entre los niños con pubertad diferida y los niños con pubertad iniciada entre los 11 y 14 años se producen diferencias significativas en talla durante todo el desarrollo, que desaparecen al llegar al inicio de la edad adulta.
- Los niños con pubertad diferida presentan una duración puberal y un incremento puberal significativamente inferior al que presentan los niños con un inicio puberal entre los 11 y 14 años, hecho que les permite compensar su mayor talla al inicio puberal y alcanzar una talla final que no es distinta a la de las niñas con inicio puberal posterior.
- En el caso de los niños, los límites de edad del desarrollo puberal normal, tampoco deben establecerse únicamente en función de la edad media en que se produce los signos físicos de su inicio, sino como en las niñas, considerando los límites de las edades de inicio puberal que permiten un desarrollo puberal óptimo y completo en las diferentes esferas del mismo.

Bibliografía

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
DINÀMICA DEL PROCESO DE DESARROLLO Y CRECIMIENTO A EDADES DE INICIO PUBERAL NORMALES, TEMPRANA EN NIÑAS Y TARDÍA EN NIÑOS.
Maria Dolores Llop Viñolas
ISBN: 978-84-690-7598-2 / DL: T.1408-2007

BIBLIOGRAFÍA

1. Karlberg J. *On the construction of the infancy-childhood-puberty growth standard*. Acta Paediatr Scand Suppl 1989; 26: 26-37.
2. Karlberg J. *A biologically-oriented mathematical model (ICP) for human growth*. Acta Paediatr Scand Suppl 1989; 350: 70-94.
3. Tanner JM. *Human growth*. New York: Plenum Press 1962; 373-394.
4. Prokopec M. *Early and late maturer*. Anthorp Közl 1982; 26: 13-24.
5. Bourguignon JP. *Variations in duration of pubertal growth: a mechanism compensating for differences in timing of puberty and minimizing their effects on final height*. Acta Paediatr Scand Suppl 1988; 347(Suppl): 16-24.
6. Tanner JM, Whitehouse RH, Marubini E, Resele LF. *The adolescent growth spurt of boys and girls of the Harpeden Growth study*. Ann Hum Biol 1976; 3: 109-126.
7. Tanner JM, Davies PS. *Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children*. J Pediatr 1985; 107: 317-329.
8. Lalwani S, Reindollar RH, Davis AJ. *Normal onset of pubert. Have definitions of onset changed?* Obstet Gynecol Clin North Am 2003; 30(2): 279-286.
9. Delemarre-van de Waal HA. *Regulation of puberty*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2002; 16(1): 1-12.
10. Rogol AD, Roemmich JN, Clark PA. *Growth at puberty*. J Adolesc Health 2002; 31: 192-200.
11. Buckler J. *The adolescent years. The ups and downs of growing up*. Castlemead Publications. Great Britain, London, 1987.
12. Zacharias L, Wurtman RJ. *Age at menarche. Genetic and environmental influences*. N Engl J Med 1969; 280: 868-875.
13. Kaprio J, Rimpela A, Winter T, Viken RJ, Rimpela M, Rose RJ. *Common genetic influences on BMI and age at menarche*. Hum Biol 1995; 76: 739-753.
14. Towne D, Czerwinski SA, Demerath EW, Blangero J, Roche AF, Siervogel RM. *Heritability of age at menarche in girls from the Fels Longitudinal Study*. Am J Phys Anthropol 2005; 128: 210-219.
15. Sharma JC. *The genetic contribution to pubertal growth and development studied by longitudinal growth data on twins*. Ann Hum Biol. 1983; 10(2): 163-171.
16. Sedlmeyer IL, Palmert MR. *Delayed puberty: analysis of a large case series from an academic center*. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87(4): 1613-1620.

Bibliografía

17. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, Hasemeier CM. *Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Res in Office Settings network*. Pediatrics 1997; 99: 505-512.
18. Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, Dietz WH, Srinivasan SRR, Berengson GS. *Relation of age at menarche to race, time period, and anthropometric dimensions: the Bogalusa Heart Study*. Pediatrics 2002; 110: e43.
19. Wu T, Mendola P, Buck GM. *Ethnic differences in the presence of secondary sex characteristics and menarche among US girls: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994*. Pediatrics 2002; 110(4): 752-757.
20. Sun SS, Schubert CM, Chumlea WC, Roche AF, Kulin HE, Lee PA, Himes JH, Sun SS. *National estimates of the timing of sexual maturation and racial differences among US children*. Pediatrics 2002; 110(5): 911-919.
21. Anderson SE, Dallal GE, Must A. *Relative weight and race influence average age at menarche: results from two nationally representative surveys of US studied 25 years apart*. Pediatrics 2003; 111: 844-850.
22. Chumlea WC, Schubert CM, Roche AF, Kulin HE, Lee PA, Himes JH, Sun SS. *Age at menarche and racial comparisons in US girls*. Pediatrics 2003; 111(1): 110-113.
23. Darwin C. *The variation of animals and plants under domestication*. Vol 2. New York: Appleton, 1896.
24. Cameron JL. *Nutritional determinants of puberty*. Nutr Rev 1996; 54(2): S17-22.
25. Rogol AD, Clark PA, Roemmich JN. *Growth and pubertal development in children and adolescents: effects of diet and physical activity*. Am J Clin Nutr 2000; 72 (Suppl 2): 521-528.
26. Frisch RE. *Weight at menarche: similarity for well-nourished and undernourished girls at differing ages, and evidence for historical constancy*. Pediatrics. 1972; 50(3): 445-450.
27. Simondon KB, Simon I, Simondon F. *Nutritional status and age at menarche of Senegalese adolescents*. Ann Hum Biol 1997; 24(6):521-532.
28. Du X, Greenfield H, Fraser DR, Ge K, Zheng W, Huang L, Liu Z. *Low body weight and its association with bone health and pubertal maturation in Chinese girls*. Eur J Clin Nutr 2003; 57: 693-700.
29. Campbell BC, Gillett-Netting R, Meloy M. *Timing of reproductive maturation in rural versus urban Tonga boys, Zambia*. Ann Hum Biol 2004; 31(2): 213-227.
30. Garnier D, Simondon KB, Bénéfice E. *Longitudinal estimates of puberty timing in Senegalese adolescent girls*. Am J Hum Biol 2005; 17: 718-730.
31. Gopalan C, Naidu AN. *Nutrition and fertility*. Lancet 1972; 2: 1077-1079.
32. Khan AD, Schroeder DG, Martorell R, Rivera JA. *Age at menarche and nutritional supplementation*. J Nutr 1995; 125(Suppl 4): 1090-1096.
33. Ayatollahi SM, Dowlatabadi E, Ayatollahi SA. *Age at menarche in Iran*. Ann Hum Biol 2002; 29(4): 355-362.

Bibliografía

34. Frisch RE, Gotz-Welbergen AV, McArthur JW, Albright T, Witschi J, Bullen B, Birnholz J, Reed RH, Herman H. *Delayed menarche and amenorrhea of college athletes in relation to age of onset of training*. JAMA 1981; 246: 1559-1563.
35. Moisan J, Meyer F, Cingras S. *Leisure physical activity and age at menarche*. Med Sci Sports Exerc 1991; 23: 1170-1175.
36. Klentrou P, Plyley M. *Onset of puberty, menstrual frequency, and body fat in elite rhythmic gymnasts compared with normal controls*. Br J Sports Med 2003; 37(6): 490-494.
37. Theodoropoulou A, Markou KB, Vagenakis GA, Benardot D, Leglise M, Kourounis G, Vagenakis AG, Georgopoulos NA. *Delayed but normally progressed puberty is more pronounced in artistic compared with rhythmic elite gymnasts due to the intensity of training*. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90(11): 6022-6027.
38. Cannavo S, Curto L, Trimarchi F. *Exercise-related female reproductive dysfunction*. J Endocrinol Invest 2001; 24(10): 823-832.
39. Warren MP, Perlroth NE. *The effects of intense exercise on the females reproductive system*. J Endocrinol 2001; 170(1): 3-11.
40. He Q, Karlberg J. *BMI in childhood and its association with height gain, timing of puberty and final height*. Pediatr Res 2001; 49(2): 244-251.
41. Kaplowitz PB, Slora EJ, Wasserman RC, Pedlow SE, Herman-Giddens ME. *Earlier onset of puberty in girls: relation to increased body mass index and race*. Pediatrics 2001; 108(2): 347-353.
42. Frisch RE, McArthur JW. *Menstrual cycles: fatness as a determinant of minimum weight for height necessary for the maintenance or onset*. Science 1974; 185: 949-951.
43. Garn SM, LaVelle M, Pilkington JJ. *Comparisons of fatness in premenarcheal and postmenarcheal girls of the same age*. J Pediatr 1983; 103: 328-331.
44. Frisch RE. *Fatness, menarche, and female fertility*. Perspect Biol Med 1985; 28(4): 611-33.
45. Vizmanos B, Martí-Henneberg C. *Puberty begins with a characteristic subcutaneous body fat mass in each sex*. Eur J Clin Nutr 2000; 54: 203-208.
46. Biro FM, Lucky AW, Simbartil LA, Barton BA, Daniels SR, Striegel-Moore RS, Kronsbert SS, Morrison JA. *Pubertal maturation in girls and the relationship to anthropometric changes: pathways through puberty*. J Pediatr 2003; 142: 643-646.
47. Britton JA, Wolf MS, Lapinski R, Forman J, Hochman S, Kabat GC, Godbold J, Larson S, Berkowitz GS. *Characteristics of pubertal development in a multi-ethnic population of nine-year-old girls*. Ann Epidemiol 2004; 14: 179-187.
48. de Ridder CM, Thijssen JH, Bruning PF, Van den Brande JL, Zonderland ML, Erich WB. *Body fat mass, body fat distribution, and pubertal development: a longitudinal study of physical and hormonal sexual maturation of girls*. J Clin Endocrinol Metab 1992; 75(2): 442-446.
49. Roemmich JN, Rogol AD. *Hormonal changes during puberty and their relationship to fat distribution*. Am J Hum Biol 1999; 11: 209-224.

Bibliografía

50. Legro RS, Lin HM, Demers LM, Lloyd T. *Rapid maturation of the reproductive axis during perimenarche independent of body composition*. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 1021-1025.
51. Davison KK, Susman EJ, Birch LL. *Percent body fat at age 5 predicts earlier pubertal development among girls at age 9*. Pediatrics 2003; 111: 815-821.
52. Smith JT, Waddell BJ. *Increased fetal glucocorticoid exposure delays puberty onset in postnatal life*. Endocrinology 2000; 141(7): 2422-2428.
53. Blanck HM, Marcus M, Tolbert PE, Rubin C, Henderson AK, Hertzberg VS, Zhang RH, Cameron L. *Age at menarche and tanner stage in girls exposed in utero and postnatally to polybrominated biphenyl*. Epidemiology 2000; 11(6): 641-647.
54. Gladen BC, Ragan NB, Rogan WJ. *Pubertal growth and development and prenatal and lactational exposure to polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethene*. J Pediatr 2000; 136: 490-496.
55. Partsch CJ, Sippell WG. *Pathogenesis and epidemiology of precocious puberty. Effects of exogenous oestrogens*. Hum Reprod Update 2001; 7(3): 292-302.
56. Bourguignon JP, Gerard A, Alvarez Gonzalez ML, Fawe L, Franchimont P. *Effects of changes in nutritional conditions on timing of puberty: clinical evidence from adopted children and experimental studies in the male rat*. Horm Res 1992; 38 (Suppl 1): 97-105.
57. Proos LA, Hofvander Y, Tuvemo T. *Menarcheal age and growth pattern of Indian girls adopted in Sweden. I. Menarcheal age*. Acta Paediatr Scand 1991; 82(8): 641-644.
58. Viridis R, Street ME, Zampolli M, Radetti G, Pezzini B, Benelli M, Ghizzoni L, Volta C. *Precocious puberty in girls adopted from developing countries*. Arch Dis Child 1998; 78(2): 152-154.
59. Baron S, Battin J, David A, Limal JM. *Precocious puberty in children adopted from foreign countries*. Arch Pediatr 2000; 7(8): 809-816.
60. Teilman G, Main K, Skakkebaek N, Juuj A. *High frequency of central precocious puberty in adopted and immigrant children in Denmark*. Horm Res 2002; 58(Suppl 2): 135.
61. Mul D, Oostdijk W, Drop SL. *Early puberty in adopted children*. Horm Res 2002a; 57(1-2): 1-9.
62. Zimmerman PA, Francis GL, Poth M. *Hormone-containing cosmetics may cause signs of early sexual development*. Mil Med 1995; 160(12): 628-630.
63. Tiwary CM. *Premature sexual development in children following the use of estrogen- or placenta- containing hair products*. Clin Pediatr (Phila) 1998; 37(12): 733-739.
64. Krstevska-Konstantinova M, Charlier C, Craen M, Du Caju M, Heinrichs C, de Beaufort C, Plomteux G, Bourguignon JP. *Sexual precocity after immigration from developing countries to Belgium: evidence of previous exposure to organochlorine pesticides*. Hum Reprod 2001; 16(5): 1020-1026.
65. Damstra T. *Potential effects of certain persistent organic pollutants and endocrine disrupting chemicals on the health of children*. J Toxicol Clin Toxicol 2002; 40(4): 457-465.

Bibliografía

66. Den Hond E, Schoeters G. *Endocrine disrupters and human puberty*. Int J Androl 2006; 29(1): 264-271.
67. McLachlan JA, Simpson E, Martin M. *Endocrine disrupters and female reproductive health*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2006; 20(1): 63-75.
68. Iavicoli I, Carelli G, Stanek III EJ, Castellino N, Calabrese EJ. *Effects of low doses of dietary lead on puberty onset in female mice*. Reprod Toxicol 2004; 19(1): 35-41.
69. Delemarre-van de Waal HA, CCM van Coeverden S, Engelbregt MJT. *Factors affecting onset of puberty*. Horm Res 2002; 57(Suppl 2): 15-18.
70. Hokken-Koelega AC. *Timing of puberty and fetal growth*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2002; 16(1): 65-71.
71. Engelbregt MJ, Houdijk ME, Popp-Snidjers C, Delemarre-van de Waal HA. *The effects of intra-uterine growth retardation and postnatal undernutrition on onset of puberty in male and female rats*. Pediatr Res 2000; 48: 803-807.
72. Dos Santos Silva I, De Stavla BL, Mann V, Kuh D, Hardy R, Wadsworth ME. *Prenatal factors, childhood growth trajectories and age at menarche*. Int J Epidemiol 2002; 31(2): 405-412.
73. Lienhardt A, Carel JC, Preux P, Coutant R, Chaussain JL. *Amplitude of pubertal growth in short stature children with intrauterine growth retardation*. Horm Res 2002; 57(Suppl 2): 88-94.
74. Ibáñez L, Potau N, de Zegher F. *Ovarian hyporesponsiveness to follicle stimulating hormone in adolescent girl born small for gestational age*. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 2624-2626.
75. Persson I, Ahlsson F, Ewald U, Tuvemos T, Qingyuan M, von Rosen D, Proos L. *Influence of perinatal factors on the onset of puberty in boys and girls: implications for interpretation of link with risk of long term diseases*. Am J Epidemiol 1999; 150(7): 747-755.
76. Adair LS. *Size at birth predicts age at menarche*. Pediatrics 2001; 107(4): e59.
77. Ibáñez L, Potau N, Enriquez G, Marcos MV, de Zegher F. *Hypergonadotrophinaemia with reduced uterine and ovarian size in women born small-for-gestational-age*. Hum Reprod 2003; 18(8): 1565-1569.
78. Ojeda SR, Roth C, Mungenast A, heger S, Mastronardi C, Parent AS, Lomniczi A, Jung H. *Neuroendocrine mechanism controlling female puberty: new approaches, new concepts*. Int J Androl 2006; 29(1): 256-263.
79. Ahima RS, Dushay J, Flier SN, Prabakaran D, Flier JS. *Leptin accelerates the onset of puberty in normal female mice*. J Clin Invest 1997; 99: 391-395.
80. Ahmed ML, Ong KK, Morrell DJ, Cox L, Drayer N, Perry L, Preece MA, Dunger DB. *Longitudinal study of leptin concentrations during puberty: sex differences and relationship to changes in body composition*. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84(3): 899-905.
81. Kiess W, Muller G, Galler A, Reich A, Deutscher J, Klammt J, Kratzsch J. *Body fat mass, leptin and puberty*. J Pediatr Endocrinol Metab 2000; 13: 717-722.

Bibliografía

82. Cheung CC, Thornton JE, Nurani SD, Clifton DK, Steiner RA. *A reassessment of leptin's role in triggering the onset of puberty in the rat and mouse*. Neuroendocrinology 2001; 74(1): 12-21.
83. Chehab FF, Qiu J, Mounzih K, Ewart-Toland A, Ogus S. *Leptin and reproduction*. Nutr Rev 2002; 60(10 Pt 2): S39-46.
84. Apter D. *The role of leptin in female adolescence*. Ann N Y Acad Sci 2003; 997: 64-76.
85. Bergada I, Bergada C, Campo S. *Role of inhibins in childhood and puberty*. J Pediatr Endocrinol Metab 2001; 14: 343-353.
86. Crofton PM, Evans AE, Groome NP, Taylor MR, Holland CV, Kelnar CJ. *Inhibin B in boys from birth to adulthood: relationship with age, pubertal stage, FSH and testosterone*. Clin Endocrinol (Oxf) 2002; 56(2): 215-221.
87. Chada M, Prusa R, Bronsky J, Kotaska K, Pechova M, Lisa L. *Inhibin B, follicle stimulating hormone, luteinizing hormone and testosterone during childhood and puberty in males: changes in serum concentrations in relation to age and stage of puberty*. Physiol Res 2003; 52(1): 45-51.
88. El Majdoubi M, Sahu A, Ramaswamy S, Plant TM. *Neuropeptide Y: a hypothalamic brake restraining the onset of puberty in primates*. Proc Natl Acad Sci U S A 2000; 97(11): 6179-6184.
89. Genazzani AR, Bernardi F, Monteleone P, Luisi S, Luisi M. *Neuropeptides, neurotransmitters, neurosteroids, and the onset of puberty*. Ann N Y Acad Sci 2000; 900: 1-9.
90. Ojeda SR, Ma YJ. *Glial-neuronal interactions in the neuroendocrine control of mammalian puberty: facilitatory effects of gonadal steroids*. J Neurobiol 2001; 22: 107-139.
91. Gusella JF, O'Rahilly S, Carlton MB, Crowley WF Jr, Aparicio SA, Colledge WH. *The GPR54 gene as a regulator of puberty*. N Engl J Med 2003; 349(17): 1614-1627.
92. Tanner JM. *Growth at adolescence*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications Ltd; 1973: 28-39.
93. Wyshak G, Frisch RE. *Evidence for a secular trend in age of menarche*. N Engl J Med 1982; 306: 1033-1035.
94. Bonat S, Pathomvanich A, Keil MF, Field AE, Vanovski JA. *Self-assessment of pubertal stage in overweight children*. Pediatrics 2002; 110: 743-747.
95. Worley G, Houlihan CM, Herman-Giddens ME, O'Donnell ME, Conaway M, Stallings VA, Chumlea WC, Henderson RC, Fung EB, Rosenbaum PL, Samson-Fang L, Liptak GS, Calvert RE, Stevenson RD. *Secondary sexual characteristics in children with cerebral palsy and moderate to severe motor impairment: a cross-sectional study*. Pediatrics 2002; 110: 897-902.
96. Wang Y. *Is obesity associated with early sexual maturation? A comparison of the association in American boys versus girls*. Pediatrics 2002; 110: 903-910.
97. Midyett LK, Moore WV, Jacobson JD. *Are pubertal changes in girls before age 8 benign?* Pediatrics 2003; 111(1): 47-51.
98. Hagg U, Taranger J. *Height and height velocity in early, average and late maturers followed to the age of 25: a prospective longitudinal study of Swedish urban children from birth to adulthood*. Ann Hum Biol 1991; 18(1): 47-56.

Bibliografía

99. Gasser T, Sheehy A, Molinari L, Largo RH. *Growth of early and late maturers*. Ann Hum Biol 2001; 28(3): 328-336.
100. Martí-Henneberg C, Vizmanos B. *The duration of puberty in girls is related to the timing of onset*. J Pediatr 1997; 131: 618-21.
101. Iuliano-Burns S, Mirwald RL, Bailey DA. *Timing and magnitude of peak height velocity and peak tissue velocities for early, average, and late maturing boys and girls*. Am J Hum Biol 2001; 13(1): 1-8.
102. Yoneyama K, Nagata H, Sakamoto Y. *A comparison of height growth curves among girls with different ages of menarche*. Hum Biol 1988; 60(1): 33-41.
103. Vizmanos B, Martí-Henneberg C, Clivillé R, Moreno A, Fernández-Ballart J. *Age of onset of puberty affects the intensity and duration of pubertal growth peak but not adult height*. Am J Hum Biol 2001; 13: 409-416.
104. Williams JM, Dunlop LC. *Pubertal timing and self-reported delinquency among male adolescents*. J Adolesc 1999; 22(1): 157-171.
105. Kaltiala-Heino R, Kosunen E, Rimpela M. *Pubertal timing, sexual behaviour and self-reported depression in middle adolescence*. J Adolesc 2003; 26(5): 531-545.
106. Graber JA, Seeley JR, Brooks-Gunn J, Lewinsohn PM. *Is pubertal timing associated with psychopathology in young adulthood?* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2004; 43(6): 718-726.
107. Lam TH, Shi HJ, Ho LM, Stewart SM, Fan S. *Timing of pubertal maturation and heterosexual behavior among Hong Kong Chinese adolescents*. Arch Sex Behav 2002; 31(4): 359-366.
108. Wilson DM, Killen JD, Hayward C, Robinson TN, Hammer LD, Kraemer HC, Varady A, Taylor CB. *Timing and rate of sexual maturation and the onset of cigarette and alcohol use among teenage girls*. Arch Pediatr Adolesc Med 1994; 148(8): 789-795.
109. Lanza ST, Collins LM. *Pubertal timing and the onset of substance use in females during early adolescence*. Prev Sci 2002; 3(1): 69-82.
110. Boyar RM, Rosenfeld RS, Kapen S, Finkelstein JW, Roffwarg HP, Weitzman ED, Helman L. *Human puberty. Simultaneous augment secretion of luteinizing hormone and testosterone during sleep*. J Clin Invest 1974; 54: 609-618.
111. Clarke IJ, Cummings JT. *The temporal relationship between gonadotropin releasing hormone (GnRH) and luteinizing hormone (LH) secretion in ovariectomized ewes*. Endocrinology 1982; 111: 1737-1739.
112. Jakacki RL, Kelch RP, Sauder SE, Lloyd JS, Hopwood NJ, Marshall JC. *Pulsatile secretion of luteinizing hormone in children*. J Clin Endocrinol Metab 1982; 55: 453-458.
113. Caraty A, Locatelli A. *Effect of time after castration on secretion of LHRH and LH in the ram*. J Reprod Fertil 1988; 82: 263-269.

Bibliografía

114. Apter D, Cacciatore B, Alfthan H, Stenman U. *Serum luteinizing hormone concentrations increase 100-fold in females from 7 years of age to adulthood.* J Clin Endocrinol Metab 1989; 68: 53-57.
115. Wennink JMB, Delemarre-van de Waal HA, Schoemaker R, Schoemaker H, Schoemaker J. *Luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone secretion patterns in boys throughout puberty measured using highly sensitive immunoradiometric assays.* Clin Endocrinol (Oxf) 1989; 31: 551-564.
116. Wu FC, Borrow SM, Nicol K, Elton R, Hunter WM. *Ontogeny of pulsatile gonadotrophin secretion and pituitary responsiveness in male puberty in man: a mixed longitudinal and cross-sectional study.* J Endocrinol 1989; 123: 347-359.
117. Oerter KE, Uriarte M, Rose SR, Barnes KM, Cutler GB. *Gonadotropin secretory dynamics during puberty in normal girls and boys.* J Clin Endocrinol Metab 1990; 71: 1251-1258.
118. Wennink JMB, Delemarre-van de Waal HA, Schoemaker R, Schoemaker H, Schoemaker J. *Luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone secretion patterns in girls throughout puberty measured using highly sensitive immunoradiometric assays.* Clin Endocrinol (Oxf) 1990; 33: 333-344.
119. Grumbach MM, Kaplan SL. *The neuroendocrinology of human puberty: an ontogenic perspective.* In Grumbach MM, Kaplan SL, Sizoneko PC, Aubert ML (eds) Control of the onset of puberty. Baltimore: Williams & Wilkins; 1990: 1-68.
120. Wu FW, Butler GE, Kelnar GJH, Sellar RE. *Patterns of pulsatile luteinizing hormone secretion before and during the onset of puberty in boys: a study using an immunoradiometric assay.* J Clin Endocrinol Metab 1990; 70: 623-637.
121. Garibaldi LR, Picco P, Magier S, Chewli R, Aceto T. *Serum luteinizing hormone concentrations, as measured by a sensitive immunoradiometric assay, in children with normal, precocious or delayed pubertal development.* J Clin Endocrinol Metab 1991; 72(4): 888-898.
122. Apter D, Bützow TL, Laughlin GA, Yen SSC. *Gonadotropin-releasing hormone pulse generator activity during pubertal transition in girls: pulsatile and diurnal patterns of circulating gonadotropins.* J Clin Endocrinol Metab 1993; 76: 940-949.
123. Grumbach MM, Styne DM. *Puberty: ontogeny, neuroendocrinology, physiology and disorders.* En: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, eds. Williams Textbook of Endocrinology. W.B. Saunders; 1998: 1513-1584.
124. Odink RJ, Schoemaker J, Schoute E, Herdes E, Delemarre-van de Waal HA. *Predictive value of serum follicle-stimulating hormone levels in the differentiation between hypogonadotropic hypogonadism and constitutional delay of puberty.* Horm Res 1998; 49: 279-287.
125. Mitamura R, Yano K, Suzuki N, Ito Y, Makita Y, Okuno A. *Diurnal rhythms of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, testosterone secretion before the onset of male puberty.* J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 29-37.
126. Mitamura R, Yano K, Suzuki N, Ito Y, Makita Y, Okuno A. *Diurnal rhythms of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and testosterone and estradiol secretion before the onset of female puberty in short children.* J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 1074-1080.

Bibliografía

127. Cianfarani S. *Role of hormones in puberty*. Lancet 2001; 358(9291): 1459-1460.
128. Grumbach MM. *The neuroendocrinology of human puberty revisited*. Horm Res 2002; 57(Suppl 2): 2-14.
129. Hiort O. *Androgens and puberty*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2002; 16(1): 31-41.
130. Duvau ML. *The luteinizing hormone receptor*. Annu Rev Physiol 1998; 60: 461-496.
131. Alonso LC, Rosenfield RL. *Oestrogens and puberty*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2002; 16(1): 13-30.
132. Delemarre-van de Waal HA, van Coeverden SCCM, Rotteveel J. *Hormonal determinants of pubertal growth*. J Pediatr Endocrinol Metab 2001; 14: 1521-1526.
133. Rage F, Hill DF, Sena-Esteves M, Breakefield XO, Coffey RJ, Costa ME, McCann SM, Ojeda SR. *Targeting transforming growth factor α expression to discrete loci of the neuroendocrine brain induces female sexual precocity*. Proc Natl Acad Sci U S A 1997; 94: 2735-2740.
134. Suter KJ, Pohl CR, Plant TM. *The pattern and tempo of the pubertal reaugmentations of open-loop pulsatile gonadotropin-releasing hormone release assessed indirectly in the male rhesus monkey (Macaca mulatta)*. Endocrinology 1998; 139: 2774-2783.
135. Plant TM, Shahab M. *Neuroendocrine mechanisms that delay and initiate puberty in higher primates*. Physiol Behav 2002; 77: 712-722.
136. Ojeda SR, Prevot V, Heger S, Lomniczi A, Dziedzic B, Mungenast A. *The neurobiology of female puberty*. Horm Res 2003; 60(Suppl 3): 15-20.
137. Plant TM, Barker-Gibb ML. *Neurobiological mechanisms of puberty in higher primates*. Hum Reprod Update 2004; 10(1): 67-77.
138. Suter KJ. *The ontogeny of pulsatile growth hormone secretion and its temporal relationship to the onset of puberty in the agonadal male rhesus monkey (Macaca mulatta)*. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 2275-2280.
139. Terasawa E, Fernandez DL. *Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates*. Endocr Rev 2001; 22: 111-151.
140. Marshall WA, Tanner JM. *Variations in pattern of pubertal changes in girls*. Arch Dis Child 1969; 44: 291-303.
141. Buckler JHM. *A longitudinal study of adolescent growth*. Springer-Verlag, London (Great Britain), 1990.
142. Engelhardt L, Willers B, Pelz L. *Sexual maturation in East German girls*. Acta Paediatr 1995; 84: 1362-1365.
143. Fredriks AM, van Buuren S, Burgmeijer RJ, Meulmeesler JF, Beuker RJ, Brugman E, Roede MJ, Verloove-Vanhorick SP, Wit JM. *Continuing positive secular growth change in the Netherlands 1955-1997*. Pediatr Res 2000; 47: 316-323.

Bibliografía

144. Largo RH, Prader A. *Pubertal development in Swiss girls*. *Helv Paediatr Acta* 1983; 38: 229-243.
145. Largo RH, Prader A. *Pubertal development in Swiss Boys*. *Helv Paediatr Acta* 1983; 38: 211-228.
146. Marshall WA, Tanner JM. *Variations of pubertal changes in boys*. *Arch Dis Child* 1970; 45: 13-23.
147. Abbassi V. *Growth and normal puberty*. *Pediatrics* 1998; 102: 507-511.
148. Lindgren G. *Growth of schoolchildren with early, average and late ages of peak height velocity*. *Ann Hum Biol* 1978; 5: 253-267.
149. Billewicz WZ, Fellowes HM, Thomson AM. *Menarche in Newcastle upon Tyne girls*. *Ann Hum Biol* 1981; 8: 313-320.
150. Onat T, Ertem B. *Adolescent female height velocity: relationships to body measurements, sexual and skeletal maturity*. *Hum Biol* 1974; 46: 199-217.
151. Stanhope R, Broock CGD. *Disorders of puberty*. In Brook CGD (ed). *Clinical Paediatric Endocrinology*. Oxford: Blackwell; 1989: 169-188.
152. Dean HJ, Winter JSD. *Abnormalities of pubertal development*. In Collu R, Ducharme JR, Guyda HJ (eds). *Pediatric Endocrinology*, 2nd ed, Raven Press, New York, NY; 1989: 331-366.
153. Cisternino M, Arrigo T, Pasquino AM, Tinelli C, Antoniazzi F, Beduschi L, Bindi G, Borelli P, De Sanctis V, Farello G, Galluzzi F, Gargantini L, Lo Presti D, Sposito M, Tato L. *Etiology and age incidence of precocious puberty in girls: a multicentric study*. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13(Suppl 1): 695-701.
154. Mul D, Oostdijk W, Drop SLS. *Early puberty in girls*. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16(1): 153-163.
155. Bridges NA, Christopher JA, Hindmarsh PC, Brook CG. *Sexual precocity: sex incidence and aetiology*. *Arch Dis Child* 1994; 70: 116-118.
156. Chaussain JL, Couprie C, Lacaille F, Simon D, Job JC. *Growth and precocious puberty. Growth and growth disorders, 5th International Symposium*. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1988; 347: 38-43.
157. Kelsey JL, Bernastein L. *Epidemiology and prevention of breast cancer*. *Annu Rev Public Health* 1996; 17: 47-67.
158. Morrison JA, Sprecher DL, Barton BA, Waclawiw MA, Daniels SR. *Overweight, fat patterning, and cardiovascular disease risk factors in black and white girls. The National Heart, Lung, and Blood Institute Growth and Health Study*. *J Pediatr* 1999; 135: 458-464.
159. Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. *The relation of menarcheal age to obesity in childhood and adulthood: the Bogalusa Heart Study*. *BMC Pediatr* 2003; 3(1): 3-12.
160. Waylen A, Wolke D. *Sex 'n' drugs 'n' rock 'n' roll: the meaning and social consequences of pubertal timing*. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 151-159.

Bibliografía

- 161.** Johansson T, Ritzen EM. *Very long-term follow-up of girls with early and late menarche.* *Endocr Dev* 2005; 8:126-136.
- 162.** Van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaung SS, Adami HO, Beeson L, Folsom AR, Fraser G, Goldbohm RA, Graham S, Kushi L, Marshall JR, Miller AB, Rohan T, Smith-Warner SA, Speizer FE, Willet WC, Wolk A, Hunter DJ. *Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk.* *Am J Epidemiol* 2000; 152: 514-527.
- 163.** Hamilton AS, Mack TM. *Puberty and genetic susceptibility to breast cancer in a case-control study twins.* *N Engl J Med* 2003; 348: 2313-2322.
- 164.** Romundstad PR, Vatten LJ, Lund Nilssen TI, Holmen TL, Hsieh CC, Trichopoulos D, Stuver SO. *Birth size in relation to age at menarche and adolescent body size: implications for breast cancer risk.* *Int J Cancer* 2003; 105: 400-403.
- 165.** De Stavola BL, dos Santos Silva I, McCormack V, Hardy RJ, Kuh DJ, Wadsworth MEJ. *Childhood growth and breast cancer.* *Am J Epidemiol* 2004; 159(7): 671-682.
- 166.** Thamdrup E. *Precocious sexual development, a clinical study of 100 children.* Copenhagen: Munksgaard; 1961: 104-105.
- 167.** Sigurjonsdottir TJ, Hayles AB. *Precocious puberty. A report of 96 cases.* *Am J Dis Child* 1968; 115: 309-22.
- 168.** Werder EA, Mürset G, Zachmann M, Brook JGD, Prader A. *Treatment of precocious puberty with cyproterone acetate.* *Pediatr Res* 1974; 8: 248-256.
- 169.** Paul DL, Conte FA, Grumbach MM, Kaplan SL. *Long-term effect of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on final and final height in 26 children with true precocious puberty treated at a median age of than 5 years.* *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(2): 546-551.
- 170.** Cassio A, Cacciari E, Balsamo A, Bal M, Tassinari D. *Randomised trial of LHRH analogue treatment on final height in girls with onset of puberty aged 7.5-8.5 years.* *Arch Dis Child* 1999; 81: 329-332.
- 171.** Partsch CJ, Sippell WG. *Treatment of central precocious puberty.* *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16(1): 165-189.
- 172.** Richman RA, Underwood LE, French FS, Van Wyk JJ. *Adverse effects of large doses of medroxyprogesterone (MPA) in idiopathic isosexual precocity.* *J Pediatr* 1971; 79(6): 963-971.
- 173.** Kauli R, Pertzelan A, Prager-Lewin R, Grunebaum M, Laron Z. *Cyproterone acetate in treatment of precocious puberty.* *Arch Dis Child* 1976; 51(3): 202-208.
- 174.** Lee PA. *Medroxyprogesterone therapy for sexual precocity in girls.* *Am J Dis Child* 1981; 135: 443-445.
- 175.** Stanhope R, Huen KF, Buzi F, Preece MA, Grant DB. *The effect of cyproterone acetate on the growth of children with central precocious puberty.* *Eur J Pediatr* 1987; 146(5): 500-503.
- 176.** Sörgo W, Kiraly E, Homoki J, Heinse E, Teller WM, Bierich JR, Moeller H, Ranke MB, Butenandt O, Knorr D. *The effects of cyproterone acetate on statural growth in children with precocious puberty.* *Acta Endocrinol* 1987; 115: 44-56.

Bibliografía

- 177.** Schoevaart CE, Drop SL, Otten BJ, Slijper FM, Degenhart HJ. *Growth analysis up to final height and psychosocial adjustment of treated and untreated patients with precocious puberty.* Horm Res 1990; 34: 197-203.
- 178.** Fonzo D, Angeli A, Sivieri R, Andriolo S, Frajria R, Ceresa F. *Hyperprolactinemia in girls with idiopathic precocious puberty under prolonged treatment with cyproterone acetate.* J Clin Endocrinol Metab 1977; 45(1): 164-168.
- 179.** Heinze F, Teller WM, Fehm HL, Joos A. *The effect of cyproterone acetate on adrenal cortical function in children with precocious puberty.* Eur J Pediatr 1978; 128(2): 81-88.
- 180.** Savage DC, Swift PG. *Effect of cyproterone acetate on adrenocortical function in children with precocious puberty.* Arch Dis Child 1981; 56: 218-222.
- 181.** Ohyama K, Fujimoto M, Nakagomi Y, Ohta M, Yamori T, Kato K. *Effect of cyproterone acetate on active and inactive renin secretion in patients with precocious puberty and genetic short stature.* Horm Res 1991; 36(5-6): 216-219.
- 182.** Laron Z, Kauli R. *Experience with cyproterone acetate in the treatment of precocious puberty.* J Pediatr Endocrinol Metab 2000; 13(Suppl 1): 805-810.
- 183.** Watanabe S, Cui Y, Tanae A, Tanaka T, Fujimoto M, Matsuo Y, Tachibana K, Yamasaki S. *Follow-up study of children with precocious puberty treated with cyproterone acetate. Ad hoc Committee for CPA.* J Epidemiol 1997; 7(3): 173-178.
- 184.** Garty BZ, Dinari G, Gellvan A, Kauli R. *Cirrhosis in a child with hypothalamic syndrome and central precocious puberty treated with cyproterone acetate.* Eur J Pediatr 1999; 158(5): 367-370.
- 185.** Styne DM, Harris DA, Egli CA, Conte FA, Kaplan SL, Rivier J, Vale W, Grumbach MM. *Treatment of true precocious puberty with a potent luteinizing hormone-releasing factor agonist: effect of growth, sexual maturation, pelvic sonography, and the hypothalamic-pituitary-gonadal axis.* J Clin Endocrinol Metab 1985; 61: 142-151.
- 186.** Boepple PA, Mansfield MJ, Wierman ME, Rudlin CR, Bode HH, Crigler JF, Crawford JD, Crowley WF. *Use of a potent, long acting agonist of gonadotropin-releasing hormone in the treatment of precocious puberty.* Endocr Rev 1986; 7(1): 24-33.
- 187.** Comite F, Cassorla F, Barnes KM, Hench KD, Dwyer A, Skerda M, Loriaux DL, Cutler GB, Pescovitz OH. *Luteinizing hormone releasing hormone analogue therapy for central precocious puberty. Long-term effect on somatic growth, bone maturation, and predicted height.* JAMA 1986; 255: 2613-2616.
- 188.** Roger M, Chaussian JL, Berlier P, Bost M, Canlorbe P, Colle M, Francois R, Garandeau P, Lahlou N, Morel Y, Schally AV. *Long term treatment of male and female precocious puberty by periodic administration of long-acting preparation of D-Trp6-luteinizing hormone-releasing hormone microcapsules.* J Clin Endocrinol Metab 1986; 62: 670-677.
- 189.** Bourguignon JP, Van Vliet G, Vandeweghe M, Malvaux P, Vanderschueren-Lodeweyckx M, Craen M, Du Caju MV, Ernould C. *Treatment of central precocious puberty with an intranasal analogue of GnRH (Buserelin).* Eur J Pediatr 1987; 146(6): 555-560.

Bibliografía

- 190.** Rappaport R, Fontoura M, Brauner R. *Treatment of central precocious puberty with an LHRH agonist (Buserelin): effect on growth and bone maturation after three years of treatment.* Horm Res 1987; 28(2-4): 149-154.
- 191.** Kappy MS, Stuart T, Perelman A. *Efficacy of leuprolide therapy in children with central precocious puberty.* Am J Dis Child 1988; 142: 1061-1064.
- 192.** Mansfield MJ, Rudlin CR, Crigler JF, Karol KA, Crawford JD, Boepple PA, Crowley WF Jr. *Changes in growth and serum growth hormone and plasma somatostatin-C levels during suppression of gonadal sex steroid secretion in girls with central precocious puberty.* J Clin Endocrinol Metab 1988; 66: 3-9.
- 193.** Rime JL, Zumsteg U, Blumberg A, Hadziselimovic F, Girard J, Zurbrugg RP. *Long-term treatment of central precocious puberty with an intranasal LHRH analogue: control of pituitary function by urinary gonadotropins.* Eur J Pediatr 1988; 147(3): 263-269.
- 194.** Couprie C, Roger M, Chaussain JL. *Treatment of precocious puberty with an LH-RH agonist (D-TRP6-LH-RH).* J Steroid Biochem 1989; 33(4): 805-808.
- 195.** Lee PA, Page JG and the leuprolide study group. *Effects of leuprolide in the treatment of central precocious puberty.* J Pediatr 1989; 114: 321-324.
- 196.** Oostdijk W, Hummelink R, Odink RJ, Partsch CJ, Drop SL, Lorenzen F, Sippell WG, van der Velde EA, Schultheiss H. *Treatment of children with central precocious puberty by a slow-release gonadotropin-releasing hormone agonist.* Eur J Pediatr 1990; 149(5): 308-313.
- 197.** Mansfield MJ, Beardsworth DE, Loughlin JS, Crawford JD, Bode HH, Rivier J, Vale W, Kushner DC, Crigler JF Jr, Crowley WF Jr. *Long term treatment of central precocious puberty with a long-acting analogue of luteinizing hormone-releasing hormone: effects on somatic growth and skeletal maturation.* N Engl J Med 1983; 309: 1286-1290.
- 198.** Luder AS, Holland FJ, Costigan DC, Jenner MR, Wielgosz G, Fazekas AT. *Intranasal and subcutaneous treatment of central precocious puberty in both sexes with a long-acting analog of luteinizing hormone-releasing hormone.* J Clin Endocrinol Metab 1984; 58(6): 966-972.
- 199.** Pescovitz OH, Comité F, Hench K, Barnes K, McNemar A, Foster C, Kenigsberg D, Loriaux DL, Cutler GB Jr. *The NIH experience in precocious puberty: diagnostic subgroups and the response to short-term LHRH analogue therapy.* J Pediatr 1986; 108: 47-54.
- 200.** Partsch CJ, von Büren E, Brand M, Heger S, Sippell WG. *Efficacy of subcutaneous reformulated triptorelin depot in children with central precocious puberty.* Acta Paediatr 1998; 87: 1240-1244.
- 201.** Low LC, Wang C, Cheung PT, Chan FL. *Treatment of precocious puberty using an intranasal luteinizing hormone-releasing hormone analogue: Buserelin.* Aust Paediatr J 1989; 25(5): 274-278.
- 202.** Hummelink R, Oostdijk W, Partsch CJ, Odink RJ, Drop SL, Sippell WG. *Growth, bone maturation and height prediction after three years of therapy with the slow release GnRH-agonist Decapeptyl-depot in children with central precocious puberty.* Horm Metab Res 1992; 24(3): 122-126.

Bibliografía

- 203.** Clemons RD, Kappy MS, Stuart TE, Perelman AH, Hoekstra FT. *Long-term effectiveness of depot gonadotropin-releasing hormone analogue in the treatment of children with central precocious puberty.* Am J Dis Child 1993; 147(6):653-657.
- 204.** Parker KL, Lee PA. *Depot leuprolide acetate for treatment of precocious puberty.* J Clin Endocrinol Metab 1989; 69(3): 689-691.
- 205.** Sklar CA, Rothenberg S, Blumberg D, Oberfield SE, Levine KLS, David R. *Suppression of the pituitary-gonadal axis in children with central precocious puberty: effects on growth, growth hormone, insulin-like growth factor-I, and prolactin secretion.* J Clin Endocrinol Metab 1991; 73: 734-738.
- 206.** Marcondes JA, Abujamra AC, Minanni SL, Mendonca BB, Nery M, Lerario AC, Pereira MA, Abelin N, Wajchenberg BL. *Long-term treatment of central precocious puberty with a long-acting analogue of luteinizing hormone release hormone (D-Tryp6-GnRH) in monthly injections. Its possible use in normal puberty.* Horm Metab Res 1993; 25(2): 105-109.
- 207.** Neely EK, Hintz RL, Parker B, Bachrach LK, Cohen P, Olney R, Wilson DM. *Two-year results of treatment with depot leuprolide acetate for central precocious puberty.* J Pediatr 1992; 121(4): 634-640.
- 208.** Hall DA, Crowley WF, Wierman ME, Simeone JF, McCarthy KA. *Sonographic monitoring of LHRH analogue therapy in idiopathic precocious puberty in young girls.* J Clin Ultrasound 1986; 14(5): 331-338.
- 209.** Jensen AM, Brocks V, Holm K, Laursen EM, Muller J. *Central precocious puberty in girls: internal genitalia before, during and after treatment with long-acting gonadotropin-releasing hormone analogues.* J Pediatr 1998; 132: 105-108.
- 210.** Swaenepoel C, Chaussain JL, Roger M. *Long-term results of long-acting luteinizing-hormone-releasing hormone agonist in central precocious puberty.* Horm Res 1991; 36(3-4): 126-130.
- 211.** DiMartino-Nardi J, Wu R, Fishman K, Saenger P. *The effect of long-acting analog of luteinizing hormone-releasing hormone on growth hormone secretory dynamics in children with precocious puberty.* J Clin Endocrinol Metab 1991; 73: 902-906.
- 212.** Kobayashi Y, Murata A, Yasuda T, Minagawa M, Wataki K, Ohnishi H, Niimi H. *Suppression of sex steroids by a gonadotrophin-releasing hormone agonist increases serum growth hormone-binding protein activity in girls with central idiopathic precocious puberty.* Clin Endocrinol (Oxf) 1994; 40(3): 351-355.
- 213.** DiMartino-Nardi J, Wu R, Varner R, Wong WL, Saenger P. *The effect of luteinizing hormone-releasing hormone analog for central precocious puberty on growth hormone (GH) and GH-binding protein.* J Clin Endocrinol Metab 1994; 78(3): 664-668.
- 214.** Verrotti A, Ferrari M, Sabatino G, Morgese G, Chiarelli F. *Serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF binding protein-3 levels in children with precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analog without or in combination with cyproterone acetate.* Gynecol Endocrinol 1997; 11(4): 243-250.
- 215.** Brauner R, Malandry F, Rappaport R. *Predictive factors for the effect of gonadotropin releasing hormone analogue therapy on the height of girls with idiopathic central precocious puberty.* Eur J Pediatr 1992; 151: 728-730.

Bibliografía

- 216.** Oostdijk W, Rikken B, Schreuder S, Otten B, Odink R, Rouwe C, Jansen M, Gerver WJ, Waelkens J, Drop S. *Final height in central precocious puberty after long term treatment with a slow release GnRH agonist.* Arch Dis Child 1996; 75(4): 292-297.
- 217.** Gomez F, Pico AM, Vargas F, Mauri M. *Improvement of expected and final height in girls with central precocious puberty treated with gonadotropin releasing hormone analogues.* Med Clin (Barc) 1996; 107(18): 681-684.
- 218.** Arrigo T, Cisternino M, Galluzzi F, Bertelloni S, Pasquino AM, Antoniazzi F, Borrelli P, Crisafulli G, Wasniewska M, De Luca F. *Analysis of the factors affecting auxological response to GnRH agonist treatment and final height outcome in girls with idiopathic central precocious puberty.* Eur J Endocrinol 1999; 141(2): 140-144.
- 219.** Manasco PK, Pescovitz OH, Feuillan PP, Hench KD, Barnes KM, Jones J, Hill SC, Loriaux DL, Cutler AB. *Resumption of puberty after long term luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatment of central precocious puberty.* J Clin Endocrinol Metab 1988; 67: 368-372.
- 220.** Kauli R, Kornreich L, Laron Z. *Pubertal development, growth and final height in girls with sexual precocity after therapy with GnRH analogue D-TRP-6-LHRH.* Horm Res 1990; 33: 11-17.
- 221.** Jay N, Mansfield MJ, Blizzard RM, Crowley WF, Schoenfeld D, Rhubin L, Boepple PA. *Ovulation and menstrual function of adolescent girls with central precocious puberty after therapy with gonadotropin-releasing hormone agonists.* J Clin Endocrinol Metab 1992; 75: 890-894.
- 222.** Cacciari E, Cassio A, Balsamo A, Colli C, Cicognani A, Pirazzoli P, Tani G, Brondelli L, Mandini M, Bovicelli L. *Long-term follow-up and final height in girls with central precocious puberty treated with luteinizing hormone-releasing hormone analogue nasal spray.* Arch Ped Adol Med 1994; 148: 1194-1199.
- 223.** Schroor EJ, Van Weissenbruch MM, Delemarre-van de Waal HA. *Long-term GnRH-agonist treatment does not postpone central development of the GnRH pulse generator in girls with idiopathic precocious puberty.* J Clin Endocrinol Metab 1995; 80(5): 1696-1701.
- 224.** Heger S, Partsch CJ, Sippell WG. *Long-term outcome after depot gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of central precocious puberty: final height, body proportions, body composition, bone mineral density, and reproductive function.* J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 4583-4590.
- 225.** Partsch CJ, Heger S, Sippell WG. *Treatment of central precocious puberty: lessons from a 15 years prospective trial. German Decapeptyl Study Group.* J Pediatr Endocrinol Metab 2000; 13(Suppl 1): 747-758.
- 226.** Wacharasindhu S, Srivuthana S, Aroonparkmongkol S, Trinavarat P. *Does GnRH analog improve the final height in Thai girls with idiopathic central precocious puberty?* J Med Assoc Thai 2001; 84(Suppl 1): 51-56.
- 227.** Klein KO, Barnes KM, Jones JV, Feuillan PP, Cutler GB. *Increased final height in precocious puberty after long-term treatment with LHRH agonists: The National Institutes of Health experience.* J Clin Endocrinol Metab 2001; 86(10): 4711-4716.

Bibliografía

- 228.** Bajpai A, Sharma J, Kabra M, Gupta AK, Menon PS. *Long-acting GnRH analogue triptorelin therapy in central isosexual precocious puberty.* Indian Pediatr 2002; 39(7): 633-639.
- 229.** Carel JC, Roger M, Ispas S, Tondu F, Lahlou N, Blumberg J, Chaussain JL. *Final height after long-term treatment with triptorelin slow-release for central precocious puberty: importance of statural growth after interruption of treatment.* J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 1973-1978.
- 230.** Kreiter M, Burstein S, Rosenfield RL, Moll GW Jr, Cara JF, Yousefzadeh DK, Cuttler L, Levitsky LL. *Preserving adult height potential in girls with idiopathic true precocious puberty.* J Pediatr 1990; 117(3): 364-370.
- 231.** Brauner R, Adan L, Malandry F, Zantleifer D. *Adult height in girls with idiopathic true precocious puberty.* J Clin Endocrinol Metab 1994; 79: 415-420.
- 232.** Kauli R, Galatzer A, Kornreich L, Lazar L, Pertzalan A, Laron Z. *Final height of girls with central precocious puberty, untreated versus treated with cyproterone acetate or GnRH analogue. A comparative study with re-evaluation of predictions by the Bayley-Pinneau method.* Horm Res 1997; 47(2): 54-61.
- 233.** Bouvattier C, Coste J, Rodrigue D, Teinturier C, Carel JC, Chaussain JL, Bougneres PF. *Lack of effect of GnRH agonists on final height in girls with advanced puberty: a randomised long-term pilot study.* J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 3575-3578.
- 234.** Leger J, Reynaud R, Czzernichow P. *Do all girls with apparent idiopathic precocious puberty require gonadotropin-releasing hormone agonist treatment?* J Pediatr 2000; 137: 819-825.
- 235.** Couto-Silva AC, Adan L, Trivin C, Brauner R. *Adult height in advanced puberty with or without gonadotropin hormone releasing-hormone analog treatment.* J Pediatr Endocrinol Metab 2002; 15(3): 297-305.
- 236.** Stasiowska B, Vannelli S, Benso L. *Final height in sexually precocious girls after therapy with an intranasal analogue of gonadotrophin-releasing hormone (busereiln).* Horm Res 1994; 42: 81-85.
- 237.** Antoniazzi F, Cisternino M, Nizzoli G, Bozzola M, Corrias A, De Luca F, De Sanctis C, Rigon F, Zamboni G, Bernasconi S, Chiumello G, Severi F, Tatò L. *Final height in girls with central precocious puberty: comparison of two different luteinizing hormone releasing hormone agonist treatments.* Acta Paediatr 1994; 83: 1052-1056.
- 238.** Lazar L, Kauli R, Pertzalan A, Phillip M. *Gonadotropin-suppressive therapy in girls with early and fast puberty affects the pace of puberty but not total pubertal growth or final height.* J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 2090-2094.
- 239.** Bertelloni S, Baroncelli GI, Sorrentino MC, Perri G, Saggese G. *Effect of central precocious puberty and gonadotropin-releasing hormone analogue treatment on peak bone mass and final height in females.* Eur J Pediatr 1998; 157(5): 363-367.
- 240.** Mul D, Oostdijk W, Otten BJ, Rouwe C, Jansen M, Delemarre-van de Waal HA, Waelkens JJ, Drop SL. *Final height after gonadotrophin releasing hormone agonist treatment for central precocious puberty: the Dutch experience.* J Pediatr Endocrinol Metab 2000; 13(Suppl 1): 765-772.

Bibliografía

- 241.** Micillo M, Salerno M, Officioso A, Perna E, Gasparini N, Pisaturo L, Di Maio S. *Near final height after GnRH agonist treatment in central precocious puberty.* J Pediatr Endocrinol Metab 2000; 13(Suppl 1): 787-790.
- 242.** Saggese G, Pasquino AM, Bertelloni GI, Baroncelli GI, Battini R, Pucarelli I, Segni M, Franchi G. *Effect of combined treatment with gonadotropin releasing hormone analogue and growth hormone in patients with central precocious puberty who had subnormal velocity and impaired height prognosis.* Acta Paediatr 1995; 84(3): 299-304.
- 243.** Pasquino AM, Pucarelli I, Roggini M, Segni M. *Adult height in short normal girls treated with gonadotropin-releasing hormone analog and growth hormone.* J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 619-22.
- 244.** Lampit M, Golander A, Guttmann H, Hochberg Z. *Estrogen mini-dose replacement during GnRH agonist therapy in central precocious puberty: a pilot study.* J Clin Endocrinol Metab 2002; 87(2): 687-690.
- 245.** Ghirri P, Bottone U, Gasperi M, Bernardini M, Coccoli L, Giovanelli R, Boldrini A. *Final height in girls with slowly progressive untreated central precocious puberty.* Gynecol Endocrinol 1997; 11(5): 301-305.
- 246.** Palmert MR, Malin HV, Boepple PA. *Unsustained or slowly progressive puberty in young girls: initial presentation and long-term follow-up of 20 untreated patients.* J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 415-423.
- 247.** Lanes R, Soros A, Jakubowicz S. *Accelerated versus slowly progressive forms of puberty in girls with precocious and early puberty. Gonadotropin suppressive effect and final height obtained with two different analogs.* J Pediatr Endocrinol Metab 2004; 17(5): 759-766.
- 248.** Styne DM. *Puberty and its disorders in boys.* Endocrinol Metab Clin North Am 1991; 20(1): 43-69.
- 249.** Sizonenko PC. *Delayed sexual maturation.* Pediatrician 1987; 14: 202-211.
- 250.** Rosenfield RL. *Diagnosis and management of delayed puberty.* J Clin Endocrinol Metab 1990; 70: 559-562.
- 251.** Adan L, Souberbielle JC, Brauner R. *Management of the short stature due to pubertal delay.* J Clin Endocrinol Metab 1994; 78: 478-482.
- 252.** Albanese A, Stanhope R. *Investigation of delayed puberty.* Clin Endocrinol 1995; 43: 105-110.
- 253.** Blondell RD, Foster MB, Dave KC. *Disorders of puberty.* Am Fam Physician 1999; 60(1): 209-218.
- 254.** De Luca F, Argente J, Cavallo L, Crowne E, Delemarre-van de Waal HA, De Sanctis C, Di Maio S, Norjavaara E, Oostdijk W, Severi F, Tonini G, Trifiro G, Voorhoeve PG, Wu F. *Management of puberty in constitutional delay of growth and puberty.* J Pediatr Endocrinol Metab 2001; 14(Suppl 2): 953-957.
- 255.** Rosen DS, Foster C. *Delayed puberty.* Pediatr Rev 2001; 22(9): 309-315.
- 256.** Reiter EO, Lee PA. *Delayed puberty.* Adoslec Med 2002; 13(1): 101-118.

Bibliografía

- 257.** Pozo J, Argente J. *Ascertainment and treatment of delayed puberty.* Horm Res 2003; 60 (Suppl 3): 35-48.
- 258.** 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: 1109-1112.
- 259.** Albanese A, Stanhope R. *Does constitutional delayed puberty cause segmental disproportion and short stature?* Eur J Pediatr 1993; 152: 293-296.
- 260.** 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(2): 171-179.
- 261.** Albanese A, Stanhope R. *Predictive factors in the determination of final height in boys with constitutional delay of growth and puberty.* J Pediatr 1995; 126(4): 545-550.
- 262.** Rakover Y, Lu P, Briody JN, Tao C, Weiner E, Ederveen AGH, Cowell CT, Ben-Sholomo I. *Effects of delaying puberty on bone mineralization in female rats.* Hum Reprod 2000; 15(7): 1457-1461.
- 263.** Finkelstein 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; 81: 1152-1155.
- 264.** Zadik Z, Sinai T, Brondukow E, Zung A. *Longitudinal monitoring of bone accretion measured by quantitative multi-site ultrasound (QUS) of bones in patients with delayed puberty (a pilot study).* Osteoporos Int 2005; 16: 1036-1041.
- 265.** Zachman M, Studer S, Prader A. *Short-term testosterone treatment at bone age of 12 to 13 years does not reduce adult height in boys with constitutional delay of growth and adolescence.* Helv Paediatr Acta 1987; 42: 21-28.
- 266.** Wilson DM, Kei J, Hintz RL, Rosenfeld RG. *Effects of testosterone therapy for pubertal delay.* Am J Dis Child 1988; 142: 96-99.
- 267.** Volta C, Ghizzoni L, Buono T, Ferrari F, Virdis R, Bernasconi S. *Final height in a group of untreated children with constitutional growth delay.* Helv Paediatr Acta 1988; 43: 171-176.
- 268.** Bramswig JH, Fasse M, Holthoff ML, von Lengerke HJ, von Petrykowski W, Schellong G. *Adult height in boys and girls with untreated short stature and constitutional delay of growth and puberty: accuracy of five different methods of height prediction.* J Pediatr 1990; 117(6): 886-891.
- 269.** von Kalckreuth G, Haverkamp F, Kessler M, Roskamp RH. *Constitutional delay of growth and puberty: do they really reach their target height?.* Horm Res 1991; 35(6): 222-225.
- 270.** La Franchi S, Hanna CE, Mandel SH. *Constitutional delay of growth: expected versus final adult height.* Pediatrics 1991; 87: 82-87.
- 271.** Sperlich M, Butenandt O, Schwarz HP. *Final height and predicted height in boys with untreated constitutional growth delay.* Eur J Pediatr 1995; 154(8): 627-632.
- 272.** Albanese A, Stanhope R. *Predictive factors in the determination of final height in boys with constitutional delay of growth and puberty.* J Pediatr 1995; 126: 545-550.

Bibliografía

- 273.** 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(12): 953-957.
- 274.** Koivuisilta L, Rimpela A. K *Pubertal timing and educational careers: a longitudinal study.* Ann Hum Biol 2004; 31(4): 446-465.
- 275.** Hopwood NJ, Kelch RP, Zipf WB, Hernandez RJ. *The effect of synthetic androgens on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in boys with constitutionally delayed growth.* J Pediatr 1979; 94(4): 657-662.
- 276.** Martí-Henneberg C, Niirinen AK, Rappaport R. *Oxandrolone treatment of constitutional short stature in boys during adolescence: effect on linear growth, bone age, pubic hair, and testicular development.* J Pediatr 1975; 85: 783-788.
- 277.** Stanhope R, Brook CG. *Oxandrolone in low dose for constitutional delay of growth and puberty in boys.* Arch Dis Child 1985; 60(4): 379-381.
- 278.** Stanhope R, Hindmarsh P, Pringle PJ, Holownia P, Honour J, Brook CG. *Oxandrolone induces a sustained rise in physiological growth hormone secretion in boys with constitutional delay of growth and puberty.* Pediatrician 1987; 14(3): 183-188.
- 279.** Buyukgebiz A, Hindmarsh PC, Brook CGD. *Treatment of constitutional delay of growth and puberty with oxandrolone compared with growth hormone.* Arch Dis Child 1990; 65: 448-452.
- 280.** Papadimitriou A, Wacharasindhu S, Pearl K, Preece MA, Stanhope R. *Treatment of constitutional delay in prepubertal boys with a prolonged course of low dose oxandrolone.* Arch Dis Child 1991; 66: 841-843.
- 281.** Malhotra A, Poon E, Tse WY, Pringle PJ, Hindmarsh PC, Brook CG. *The effects of oxandrolone on the growth hormone and gonadal axes in boys with constitutional delay of growth and puberty.* Clin Endocrinol (Oxf) 1993; 38(4): 393-398.
- 282.** Stanhope R, Buchanan CR, Fenn GC, Preece MA. *Double blind placebo controlled trial of low dose oxandrolone in the treatment of boys with constitutional delay of growth and puberty.* Arch Dis Child 1988; 63(5): 501-505.
- 283.** Joss EE, Schmidt HA, Zuppinger KA. *Oxandrolone in constitutionally delayed growth, a longitudinal study up to final height.* J Clin Endocrinol Metab 1989; 69: 1109-1115.
- 284.** Wilson DM, McCauley E, Brown DR, Dudley R. *Oxandrolone therapy in constitutionally delayed growth and puberty.* Bio-Technology General Corporation Cooperative Study Group. Pediatrics 1995; 96(6): 1095-1100.
- 285.** Rosenfield RG, Northcraft GB, Hintz RL. *A prospective, randomized study of testosterone treatment of constitutional delay of growth and development in male adolescents.* Pediatrics 1982; 69: 681-687.
- 286.** Richman RA, Kirsch LR. *Testosterone treatment in adolescent boys with constitutional delay in growth and development.* N Engl J Med 1988; 319: 1563-1567.

Bibliografía

- 287.** Butler GE, Sellar RE, Walker RF, Hendry M, Kelnar CJ, Wu FC. *Oral testosterone undecanoate in the management of delayed puberty in boys: pharmacokinetics and effects on sexual maturation and growth.* J Clin Endocrinol Metab 1992; 75(1): 37-44.
- 288.** Gregory JW, Greene SA, Thompson J, Scrimgeour CM, Rennie MJ. *Effects of oral testosterone undecanoate on growth, body composition, strength and energy expenditure of adolescent boys.* Clin Endocrinol (Oxf) 1992; 37(3): 207-213.
- 289.** Buyukgebiz A. *Treatment of constitutional delayed puberty with a combination of testosterone esters.* Horm Res 1995; 44(Suppl 3): 32-34.
- 290.** Keenan BS, Richards GE, Ponder SW, Dallas JS, Nagamani M, 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(4): 996-1001.
- 291.** Soliman AT, Khadir MM, Asforu M. *Testosterone treatment in adolescent boys with constitutional delay of growth and development.* Metabolism 1995; 44(8): 1013-1015.
- 292.** Arslanian S, Suprasongsin C. *Testosterone treatment in adolescents with delayed puberty: changes in body composition, protein, fat, and glucose metabolism.* J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 3213-3220.
- 293.** Saad RJ, Keenan BS, Danadian K, Lewy VD, Arslanian SA. *Dihydrotestosterone treatment in adolescents with delayed puberty: does it explain insulin resistance of puberty?* J Clin Endocrinol Metab 2001; 86(10): 4881-4886.
- 294.** Arrigo T, Cisternino M, Luca De F, Saggese G, Messina MF, Pasquino AM, De Sanctis V. *Final height outcome in both untreated and testosterone-treated boys with constitutional delay of growth and puberty.* J Pediatr Endocrinol Metab 1996; 9(5): 511-517.
- 295.** Kelly BP, Paterson WF, Donaldson MDC. *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 2003; 58: 267-272.
- 296.** Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B, Williams TC, Lubahn DB, Korach KS. *Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in man.* N Engl J Med 1994; 331: 1056-1061.
- 297.** Carani C, Qin K, Simoni M, Faustini-Fustini M, Serpente S, Boyd J, Korach KS, Simpson ER. *Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency.* N Engl J Med 1997; 337: 91-95.
- 298.** Bilezikian JP, Morishima A, Bell J, Grumbach MM. *Increased bone mass as a result of estrogen therapy in a man with aromatase deficiency.* N Engl J Med 1998; 339: 559-603.
- 299.** Wickman S, Sipila I, Ankarberg-Lindgren C, Norjavaara E, Dunkel L. *A specific aromatase inhibitor and potential increase in adult height in boys with delayed puberty: a randomised controlled trial.* Lancet 2001; 357(9270): 1743-1748.
- 300.** Martin MM, Martin ALA, Mossman KL. *Testosterone treatment of constitutional delay in growth and development: effect of dose on predicted versus definitive height.* Acta Endocrinol (Copenh) 1986; 279(Suppl): 147-152.

Bibliografía

- 301.** Gordon CG, Chumlea CC, Roche AF. *Stature, Recumbent legth, and weight. Part I. Measurement Descriptions and Techniches.* In Lohman TG, Roche AF, Martorell R (eds). Anthropometric standarization reference manual. Human Kinetics Books. Champaign, Illinois; 1988: 3-8.
- 302.** Callaway CW, Chumlea WC, Bouchard C, Himes JH, Lohman TG, Martin AD, Mitchell CD, Mueller WH, Roche AF, Seefeldt VD. *Circumferences. Part I. Measurement Descriptions and Techniches.* In Lohman TG, Roche AF, Martorell R (eds). Anthropometric standarization reference manual. Human Kinetics Books. Champaign, Illinois; 1988: 3-8.
- 303.** Harrison GC, Buskirk ER, Carter JEL, Johston FE, Lohman TG, Pollock ML, Roche AF, Wilmore J. *Skinfold thickness and measurements techniques. Part I. Measurement descriptionws and techniques.* In Lohman TBF, Roche AF, Martorell (eds). Anthropometric standarization reference manual. Champaign Illinois. Human Kinetics Books; 1988: 55-70.
- 304.** Rolland-Cachera MF, Sempé M, Guillou-Bataille M, Patois E, Péquingnot-Guggenbuhl F, Fautrad V. *Adiposity indices in children.* Am J Clin Nutr 1982; 36: 178-184.
- 305.** Gurney JM, Jellife DB. *Arm anthropometry in nutritional assessment: normogram for rapid calculation of muscle circumference and cross-sectional muscle and fat areas.* Am J Clin Nutr 1973; 26: 912-915.
- 306.** Brook CGD. *Tools of the trade.* In: Growth assessment in childhood and adolescence. Balckwell Scientific. Publications, Great Britanin. Oxford; 1983: 29-52.
- 307.** Karlberg J, Fryer JG, Engstrom I, Karlberg P. *Analysis of linear growth using a mathematical model. II. From 3 to 21 years of age.* Acta Paediatr Scand Suppl 1987; 337: 12-29.
- 308.** Liu YX, Jalil F, Lindblad BS. *Growth faltering in early life in relation to the onset of the childhood component.* J Pediatr Endocrinol Metab 1998; 77: 392-401.
- 309.** Liu YX, Wikland A, Karlberg J. *New reference for the age at childhood onset of growth and secular trend in the timing of puberty in Swedish.* Acta Paediatr 2000; 89: 637-643.
- 310.** SPSS 10.0. *Manual del usuario.* Chicago: SPSS, Inc., 1999.
- 311.** Chemaitilly W, Trivin C, Adan L, Gall V, Sainte-Roset C, Brauner R. *Central precocious puberty: clinical and laboratory features.* Clin Endocrinol 2001; 54: 289-294.
- 312.** Kaplowitz P. *Precocious puberty: update on secular trends, definitions, diagnosis, and treatment.* Adv Pediatr. 2004; 51: 37-62.
- 313.** Foster CM, Phillips DJ, Wyman T, Evans LW, Groome NP, Padmanabhan V. *Changes in serum inhibin, activin and follistatin concentrations during puberty in girls.* Hum Reprod 2000; 15(5): 1052-1057.
- 314.** Hernández M. *Maduración ósea y predicción de talla: atlas y métodos numéricos.* Madrid: Diaz de Santos; 1991.
- 315.** Job JC, Chaussain JL, Garnier PE. *The use of luteinizing hormone-releasing hormone in pediatric patients.* Horm Res 1977; 8(3): 171-187.
- 316.** Crowley WF, Filicori M, Spratt DI, Santoro NF. *The physiology of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) secretion in men and women.* Recent Prog Horm Res 1985; 41: 473-531.

Bibliografía

317. Neely EK, Wilson DM, Lee PA, Stene M, Hintz RL. *Spontaneous serum gonadotropin concentrations in the evaluation of precocious puberty*. J Pediatr 1995; 127(1): 47-52.
318. Burr IM, Sizonenko PC, Kaplan SL, Grumbach MM. *Hormonal changes in puberty. I. Correlation of serum luteinizing hormone and follicle stimulating hormone with stages of puberty, testicular size and bone age in normal boys*. Pediatr Res 1970; 4: 25-35.
319. Tanner JM, Goldstein H, Whitehouse RH. *Standards for children's height at ages 2-9 years allowing for heights of parents*. Arch Dis Child 1970; 45(244): 755-762.
320. Kauschansky A, Dickerman Z, Phillip M, Weintrob N, Strich D. *Use of GnRH agonist and human chorionic gonadotrophin tests for differentiating constitutional delayed puberty from gonadotrophin deficiency in boys*. Clin Endocrinol 2002; 56: 603-607.
321. Kletter GB, Kelch RP. *Effect of gonadotropin-releasing hormone analog therapy on adult stature in precocious puberty*. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79: 331-334.
322. Tanner JM, Whitehouse RH, Takaishi M. *Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity, and weight velocity: British children, 1965. II*. Arch Dis Child 1966; 41(220): 613-635.
323. Hamill PV, Drizd TA, Johnson CL, Reed RB, Roche AF. *NCHS growth curves for children birth-18 years. United States*. Vital Health Stat 11 1977; 165:i-iv, 1-74.
324. Karlberg P, Taranger J, Engstrom I, Karlberg J, Landstrom T, Lichtenstein H, Lindstrom B, Svennberg-Redegren I. *I. physical growth from birth to 16 years and longitudinal outcome of the study during the same age period*. Acta Paediatr Scand Suppl 1976; 258: 7-76.
325. Rockett JC, Lynch CD, Buck GM. *Biomarkers for assessing reproductive development and health: Part 1: pubertal development*. Environ Health Perspect 2004; 112: 105-112.
326. Coleman L, Coleman J. *The measurement of puberty: a review*. J Adolesc 2002; 25(5): 535-550.
327. Brooks-Gunn J, Warren MP, Rosso J, Gargiulo J. *Measuring physical status and timing in early adolescence: a developmental perspective*. J Youth Adolesc 1985; 14:163-189.
328. Biro FM, Khoury P, Morrison JA. *Influence of obesity on timing of puberty*. Int J Androl 2006; 29: 272-277.
329. Koo MM, Rohan TE. *Accuracy of short term recall of age at menarche*. Ann Hum Biol 1997; 24: 61-64.
330. Bayley N. *Growth curves of height and weight by age for boys and girls, scaled according to physical maturity*. J Pediatr 1956; 48(2): 187-194.
331. Biro FM, McMahon RP, Striegel-Moore R, Crawford PB, Obarzanek E, Morrison JA, Barton BA, Falkner F. *Impact of timing of pubertal maturation on growth in black and white female adolescents: The National Heart, Lung, and Blood Institute Growth and Health Study*. J Pediatr 2001; 138:635-646.
332. Beunen G, Malina RM, Lefevre JA, Claessens AL, Renson R, Vanreusel B. *Adiposity and biological maturity in girls 6-16 years of age*. Int J Obes Relat Metab Disord 1994; 18(8): 542-546.

Bibliografía

- 333.** Beunen G, Malina RM, Lefevre J, Claessens AL; Renson R, Simons J, Maes H, Vanreusel B, Lysens R. *Size, fatness and relative fat distribution of males of contrasting maturity status during adolescence and as adults.* Int J Obes Metab Disord 1994; 18: 670-678.
- 334.** Longas AF, Bagger L, Labarga JI, Labena C, Mayayo E, Puga B, Rueda C, Ruiz-Echarri M. *Longitudinal study of normal spanish children from birth to adulthood anthropometric, puberty, radiological and intellectual data.* Pediatr Endocrinol Rev 2005; 2(Suppl 4): 423-642.
- 335.** Zacharias L, Wurtman RJ, Schatzkoff M. *Sexual maturation in contemporary American girls.* Am J Obstet Gynecol 1970; 108: 833-846.
- 336.** Lee PA. *Normal ages of pubertal events among American males and females.* J Adolesc Health Care 1980; 1: 26-29.
- 337.** Rierdan J, Koff E. *Timing of menarche and initial menstrual experience.* J Youth Adolesc 1985; 14: 237-244.
- 338.** Dann TC, Roberts DF. *Menarcheal age in University of Warwick young women.* J Biosoc Sci 1993; 25: 531-538.
- 339.** Cooper C, Kuh D, Egger P, Wadsworth M, Barker D. *Childhood growth and age at menarche.* BJOG 1996; 103: 814-817.
- 340.** Helm P, Grolund L. *A halt in the secular trend towards earlier menarche in Denmark.* Acta Obstet Gynecol Scand 1998; 77: 198-200.
- 341.** Kaiser J, Gruzelier JH. *The adolescent scale (AS-ICSM): a tool for the retrospective assessment of puberty milestones.* Acta Paediatr 1999; 88(Suppl): 64-68.
- 342.** Marrodan MD, Mesa MS, Arechiga J, Prez-Magdaleno A. *Trend in menarcheal age in Spain: rural and urban comparison during a recent period.* Ann Hum Biol 2000; 27(3): 313-319.
- 343.** Talashek ML, Montgomery AC, Moran C, Paskeiwicz L, Jiang Y. *Menarche, sexual practices, and pregnancy: model testing.* Clin Excell Nurse Pract 2000; 4: 98-107.
- 344.** Mul D, Fredicks AM, van Buuren S, Oostdijk W, Verloove-Vanhorick SP, Wit JM. *Pubertal development in The Netherlands 1965-1997.* Pediatr Res 2001; 50(4): 478-486.
- 345.** Okasha M, McCarron O, McEwn J, Smith GD. *Age at menarche: secular trends and association with adult anthropometric measures.* Ann Hum Biol 2001; 28: 68-78.
- 346.** Becker-Christensen FG. *Growth in Greenland: development of body proportions and menarcheal age in Greenlandic children.* Int J Circumpolar Health 2003; 62(3): 284-295.
- 347.** Padez C. *Secular trend in stature in the Portuguese population (1904-2000).* Ann Hum Biol 2003; 30(3): 262-278.
- 348.** Danubio ME, De Simone M, Vecchi F, Amicone E, Altobelli E, Gruppioni G. *Age at menarche at age of onset of pubertal characteristics in 6-14-year-old girls from the Province of L'Aquila (Abruzzo, Italy).* Am J Hum Biol 2004; 16: 470-478.

Bibliografía

- 349.** Hwang JY, Shin C, Frongillo EA, Shin KR, Jo I. *Secular trend in age at menarche for South Korean women born between 1920 and 1986: the Ansan Study*. *Ann Hum Biol* 2003; 30(4): 434-442.
- 350.** Torres-Mejía G, Cupul-Uicab LA, Allen B, Galal O, Salazar-Martinez E, Lazcano-Ponce EC. *Comparative study of correlates of early age at menarche among Mexican and Egyptian adolescents*. *Am J Hum Biol* 2005; 17(5): 654-658.
- 351.** Juul A, Teilmann G, Scheike T, Herter NT, Holm K, Main KM, Skakkebaek NE. *Pubertal development in Danish children: comparison of recent European and US data*. *Int J Androl* 2006; 29: 247-255.
- 352.** Onland-Moret NC, Peeters PH, van Gils CH, Clavel-Chapelon F, Key T, Tjonneland A, Trichopoulou A, Kaaks R, Manjer J, Panico S, Palli D, Tehard B, Stoikidou M, Bueno-De-Mesquita HB, Boeing H, Overvad K, Lenner P, Quiros JR, Chirlaque MD, Miller AB, Khaw KT, Riboli E. *Age at menarche in relation to adult height: the EPIC study*. *Am J Epidemiol* 2005; 162(7): 623-632.
- 353.** Hauspie R. *Adolescent growth*. In Johnston FE, Roche AF, Susanne C (eds). *Human physical growth and maturation*. Plenum Press, New York London; 1980: 161-175.
- 354.** Tanaka T, Suwa S, Yokoya S, Hibi I. *Analysis of linear growth during puberty*. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1988; 347: 25-29.
- 355.** Karlberg J, Kwan CW, Glander L, Albertsson-Wikland K. *Pubertal growth assessment*. *Horm Res* 2003; 60(Suppl 1): 27-35.
- 356.** Sandhu J, Ben-Shlomo Y, Cole TJ, Holly J, Davey Smith G. *The impact of childhood body mass index on timing of puberty, adult stature and obesity: a follow up study based on adolescent anthropometry recorded at Christ's Hospital (1936-1964)*. *Int J Obes* 2006; 30: 14-22.
- 357.** Bielicki T, Hauspie RC. *On the independence of adult stature from the timing of the adolescent growth spurt*. *Am J Hum Biol* 1994; 6: 245-247.
- 358.** Dunger DB, Ahmed ML, Ong KK. *Effects of obesity on growth and puberty*. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19(3): 375-390.
- 359.** Crowley WF Jr, Comite F, Vale W, Rivier J, Loriaux DL, Cutler GB Jr. *Therapeutic use of pituitary desensitization with a long-acting Lhrh agonist: a potential new treatment for idiopathic precocious puberty*. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52(2): 370-372.
- 360.** Partsch CJ, Heger S, Sippell WG. *Management and outcome of central precocious puberty*. *Clin Endocrinol* 2002; 56: 129-148.
- 361.** Paterson WF, McNeill E, Reid S, Hollman AS, Donaldson MDC. *Efficacy of Zoladex LA (goserelin) in the treatment of girls with central precocious or early puberty*. *Arch Dis Child* 1998; 79: 323-327.
- 362.** Carel JC, Lahlou N, Jaramillo O, Montauban V, Teinturier C, Colle M, Lucas C, The French Leuprorelin Trial Group, Chaussain JL. *Treatment of central precocious puberty by subcutaneous injections of leuprorelin 3-month depot (11.25mg)*. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4111-4116.

Bibliografía

- 363.** Badarabu A, Wilson DM, Bachrach LK, Fechner P, Gandrud LM, Durham E, Wintergerst K, Chi C, Klein KO, Neely EK. *Sequential Comparison of 1-month and 3-month depot leuprolide regimens in central precocious puberty.* J Clin Endocrinol Metab 2006; 31: 1-15.
- 364.** Arrigo T, Cisternino M, Galluzzi F, Bertelloni S, Pasquino S, Pasquino AM, Antoniazzi F, Borrelli P, Crisafulli G, Wasniewska M, De Luca F. *When to stop GnRH analog therapy: the experience of the Italian Study Group for Physiopathology of puberty.* J Pediatr Endocrinol Metab 2000; 13(Suppl 1): 759-764.
- 365.** Rosenfield RL. *Selection of children with precocious puberty for treatment with gonadotropin releasing hormone analogs.* J Pediatr 1994; 124: 989-991.
- 366.** Kaplan SL, Grumbach MM. *Pathophysiology and treatment of sexual precocity. Clinical Review.* J Clin Endocrinol Metab 1990; 71: 785-789.
- 367.** Galluzzi F, Salti R, Bindi G, Pasquini E, La Cauza C. *Adult height comparison between boys and girls with precocious puberty after long-term gonadotrophin-releasing hormone analogue therapy.* Acta Paediatr 1998; 87(5): 521-527.
- 368.** Boot AM, De Muinck Keizer-Schrama SMPF, Pols HAP, Frenning EP, Drop SKS. *Bone mineral density and body composition before and during treatment with gonadotropin-releasing hormone agonist in children with central precocious puberty and early puberty.* J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 370-373.
- 369.** Palmert MR, Mansfield MJ, Crowley WF, Crigler JF, Crawford JD, Boepple PA. *Is obesity an outcome of gonadotropin-releasing hormone agonist administration?. Analysis of growth and body composition in 110 patients with central precocious puberty.* J Clin Endocrinol Metab 1999; 84(12): 4480-4488.
- 370.** Arrigo T, De Luca F, Antoniazzi F, Galluzzi F, Segni M, Rosano M, Messina MF, Lombardo F. *Reduction of baseline body mass index under gonadotropin-suppressive therapy in girls with idiopathic precocious puberty.* Eur J Endocrinol 2004; 150(4): 533-537.
- 371.** Saggese G, Bertelloni S, Baroncelli GI, Pardi D, Cinquanta L. *Bone loss during gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in girls with true precocious puberty is not due to an impairment of calcitonin secretion.* J Endocrinol Invest 1991; 14: 231-236.
- 372.** Verrotti A, Chaiarelli F, Montanaro AF, Morgese G. *Bone mineral content in girls with precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analog.* Gynecol Endocrinol 1995; 9: 277-281.
- 373.** Saggese G, Bertelloni S, Baroncelli GI, Battini R, Franchi G. *Reduction of bone density: an effect of gonadotropin releasing hormone analogue treatment in central precocious puberty.* Eur J Pediatr 1993; 152: 717-720.
- 374.** Neely EK, Bachrach LK, Hintz RL, Habiby RL, Slemenda CW, Freeze L, Pescovitz OH. *Bone mineral density during treatment of central precocious puberty.* J Pediatr 1995; 127: 819-822.
- 375.** Antoniazzi F, Bertoldo f, Lauriola S, Sirpresi S, Gasperi E, Zamboni G, Tato L. *Prevention of bone demineralization by calcium supplementation in precocious puberty during gonadotropin-releasing hormone agonist treatment.* J Clin Endocrinol Metab 1999; 84(6): 1992-1996.

Bibliografía

- 376.** Antoniazzi F, Arrigo T, Cisternino M, Galluzi F, Bertelloni S, Pasquino AM, Borrelli P, Osio D, Mengarda F, De Luca F, Tato L. *End results in central precocious puberty with GnRH analog treatment: the data of the Italian Study Group for Physiopathology Puberty.* J Pediatr Endocrinol Metab 2000; 13(Suppl 1): 773-780.
- 377.** Chaussain JL, Swaenenpoel C, Bost M, Chatelain P, Colle M, Malpuech G, Mariani R, Toublanc JE, Roger M. *Growth and ovarian function in girls with central precocious puberty after interruption of LHRH agonist therapy.* In Gilman D, Grave, Gordon B (eds). *Sexual precocity: etiology, diagnosis, and management.* Raven Press Ltd, New York; 1993: 55-59.
- 378.** Kamp GA, Manasko PK, Barnes KM, Rose SR, Hill SC, Cutler Jr GB. *Low growth hormone levels are related to increased body mass index and do not reflect impaired growth in luteinizing hormone-releasing hormone agonist-treated children with precocious puberty.* J Clin Endocrinol Metab 1991; 72: 301:301-307.
- 379.** Oostdijk W, Drop SL, Odink RJ, Hummelink R, Parsch CJ, Shippell WG. *Long-term results with a slow-release gonadotrophin-releasing hormone agonist in central precocious puberty. Dutch-German Precocious Puberty Study Group.* Acta Paediatr Scand Suppl 1991; 372: 39-45.
- 380.** Weise M, Flor A, Barnes KM, Cutler GB, Baron J. *Determinants of growth during gonadotropin-releasing hormone analog therapy for precocious puberty.* J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 103-107.
- 381.** Tuvemo T, Gustafsson J, Proos LA, and the Swedish Growth Hormone Advisory Group. *Growth hormone treatment during suppression of early puberty in adopted girls.* Acta Paediatr 1999; 88: 928-932.
- 382.** Vottero A, Pedori S, Verna M, Pagano B, Cappa M. *Final height in girls with central idiopathic precocious puberty treated with GnRH analogs and oxandrolone.* J Clin Endocrinol Metab 2006; 31: 1693-2005.
- 383.** Bar A, Linder B, Sobel EH, Saenger P, DiMartino-Nardi J. *Bayley-Pinneau method of height prediction in girls with central precocious puberty: correlation with adult height.* J Pediatr 1995; 126: 955-958.
- 384.** Adan L, Chemaitilly W, Trivin C, Brauner R. *Factors predicting adult height in girls with idiopathic central precocious puberty: implications for treatment.* Clin Endocrinol (Oxf) 2002; 56(3): 297-302.
- 385.** Kelnar CJH, Stanhope R. *Height prognosis in girls with central precocious puberty treated with GnRH analogues.* Clin Endocrinol 2002; 56: 295-296.
- 386.** Ibáñez L, Valls C, Ong K, Dunger DB, de Zegher F. *Metformin therapy during puberty delays menarche, prolongs pubertal growth, and augments adult height.* J Clin Endocrinol Metab 2006; 21; [Epub ahead of print]
- 387.** Ibáñez L, Ferrer A, Marcos MV, Hierro FR, de Zegher F. *Early puberty: rapid progression and reduced final height in girls with low birth weight.* Pediatrics 2000; 106(5): E72.
- 388.** Ibáñez L, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. *Exaggerated adrenarche and hyperinsulinism in adolescent girls born small for gestational age.* J Clin Endocrinol Metab 1999; 84(12): 4739-4741.

Bibliografía

- 389.** de Zegher F, Francois I, van Helvoirt M, Beckers D, Ibanez L, Chatelain P. *Growth hormone treatment of short children born small for gestational age*. Trends Endocrinol Metab 1998; 9: 233-237.
- 390.** Cacciari E, Zucchini S, Cicognani A, Pirazzoli P, Balsamo A, Salardi S, Cassio A, Pasini A, Gualandi S. *Birth weight affects final height in patients treated for growth hormone deficiency*. Clin Endocrinol (Oxf) 1999; 51(6):733-739.
- 391.** Fokstuen S, Ginsburg C, Zachmann M, Schinzel A. *Maternal uniparental disomy 14 as a cause of intrauterine growth retardation and early onset of puberty*. J Pediatr 1999; 134(6): 689-695.
- 392.** Villarreal SF, Martorell R, Mendoza F. *Sexual maturation of Mexican-American adolescents*. Am J Hum Biol 1989; 1: 87-95.
- 393.** Roche AF, Wellens R, Attie KM, Siervogel RM. *The timing of sexual maturation in a group of U.S. white youths*. J Pediatr Endocrinol Metab 1995; 8: 11-18.
- 394.** Lindgren G. *Pubertal stages 1980 of Stockholm school children*. Acta Paediatr 1996; 85: 1365-1367.
- 395.** Parent AS, Teilman G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. *The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends and changes after migration*. Endocr Rev 2003; 24(5): 668-693.
- 396.** Lee PA, Guo SS. *Age of puberty among girls and the diagnosis of precocious puberty*. Pediatrics 2001; 107: 1493.
- 397.** Whincup PH, Gilg JA, Odoki K, Taylor SJC, Cook DG. *Age of menarche in contemporary British teenagers: survey of girls born between 1982 and 1986*. Br Med J 2001; 322: 1095-1096.
- 398.** Demerath EW, Towne B, Chumlea WC, Sun SS, Czerwinski SA, Remsberg KE, Siervogel RM. *Recent decline in age at menarche: the Fels Longitudinal Study*. Am J Hum Biol 2004; 16(4): 453-457.
- 399.** Wikland KA, Luo ZC, Niklasson A, Karlberg J. *Swedish population-based longitudinal reference values from birth to 18 years of age for height, weight and head circumference*. Acta Paediatr 2002; 91: 739-754.
- 400.** Cole TJ. *The secular trend in human secular growth: a biological view*. Econ Hum Biol 2003; 1: 161-168.
- 401.** Krawczynski M, Walkowiak J, Krzyzaniak A. *Secular changes in body height and weight in children and adolescents in Poznan, Poland, between 1880 and 2000*. Acta Paediatr 2003; 92: 277-283.
- 402.** Zellner K, Jaeger U, Kromeyer-Hauschild K. *Height, weight and BMI of schoolchildren in Jena, Germany- are the secular changes levelling off?* Econ Hum Biol 2004; 2: 281-294.
- 403.** Li L, Power C. *Influences on childhood height: comparing two generations in the 1958 British cohort*. Int J Epidemiol 2004; 33(6): 1320-1328.
- 404.** Vercauteren M, Susanne C. *The secular trend of height and menarche in Belgium: are there any signs of a future stop*. Eur J Pediatr 1985; 144(4): 306-309.

Bibliografía

405. Dóber I, Királyfalvi L. *Pubertal development in south-Hungarian boys and girls*. Ann Hum Biol 1993; 20(1): 71-4.
406. Rimpelä AH, Rimpelä MK. *Towards an equal distribution of health? Socioeconomic and regional differences of the secular trend of the age at menarche in Finland from 1979 to 1989*. Acta Paediatr 1993; 82: 87-90.
407. Huen KF, Leung SS, Lau JT, Cheung AY, Leung NK, Chiu MC. *Secular trend in the sexual maturation of southern Chinese girls*. Acta Paediatr 1997; 86(10): 1121-1124.
408. de Muinich Keizer SM, Mul D. *Trends in pubertal development in Europe*. Hum Reprod Update 2001; 7(3): 287-291.
409. Lee PA, Guo SS, Kulin HE. *Age of puberty: data from the United States of America*. APMIS 2001; 109(2):81-88.
410. Bona G, Castellino N, Petri A. *Secular trend of puberty*. Minerva Pediatr 2002; 54(6): 553-557.
411. Karlberg J. *Secular trends in pubertal development*. Horm Res 2002; 57(Suppl 2): 19-30.
412. Biro FM. *Secular trends in menarche*. J Pediatr 2005; 147: 725-726.
413. Anderson SE, Must A. *Interpreting the continued decline in the average age at menarche: results from two nationally representative surveys of U.S. girls studied 10 years apart*. J Pediatr 2005; 147: 753-760.
414. Herman-Giddens. *Recent data on pubertal milestones in United States children: the secular trend toward earlier development*. Int J Androl 2006; 29: 241-246.
415. Silva HP, Padez C. *Secular trends in age at menarche among Caboclo populations from Pará, Amazonia, Brazil: 1930-1980*. Am J Hum Biol 2006; 18: 83-92.
416. Sobel EH, Raymond CS, Quinn KV, Talbot NB. *The use of methyltestosterone to stimulate growth: relative influence on skeletal maturation and linear growth*. J Clin Endocrinol Metab 1956; 16: 241-248.
417. Jackson ST, Rallison ML, Buntin WH, Johnson SB, Glynn RR. *Use of oxandrolone for growth stimulation in children*. Am J Dis Child 1973; 126: 481-484.
418. Kaplan JG, Moshang T, Bernstein R, Parks JS, Bongiovanni AM. *Constitutional delay of growth and development: Effects of treatment with androgens*. J Pediatr 1973; 82: 33-44.
419. Tanner JM. *Growth and maturation during adolescence*. Nutr Rev 1981; 39: 908-914.
420. Siervogel RM, Demerath EW, Schubert C, Remsbert KE, Chumlea WC, Sun S, Czerwinski SA. *Puberty and body composition*. Horm Res 2003; 60(Suppl 1): 36-45.
421. Brodsky IG, Balagopal P, Sreekumaran Nair K. *Effects of testosterone replacement on muscle mass and muscle protein synthesis in hypogonadal men. A clinical research center study*. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 3469-3475.

Bibliografía

422. Morse HC, Horike N, Rowley MJ, Heller CG. *Testosterone concentrations in testes of normal men: effects of testosterone propionate administration*. J Clin Endocrinol Metab 1973; 37: 882-886.
423. Snyder PJ, Lawrence DA. *Treatment of male hypogonadism with testosterone enanthate*. J Clin Endocrinol Metab 1980; 51: 1335-1339.
424. Penny R, Blizzard RM. *The possible influence of puberty on the release of growth hormone in three males with apparent isolated growth hormone deficiency*. J Clin Endocrinol Metab 1972; 34: 82-84.
425. Trygstad O. *Transitory growth hormone deficiency successfully treated with human growth hormone*. Acta Endocrinol (Copenh) 1977; 84: 11-22.
426. Eakman GD, Dallas JS, Ponder SW, Keenan BS. *The effects of testosterone and dihydrotestosterone on hypothalamic regulation of growth hormone secretion*. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 1217-1223.
427. Bergada I, Bergada C. *Long term treatment with low dose testosterone in constitutional delay of growth and puberty: effects on bone age maturation and pubertal progression*. J Pediatr Endocrinol Metab 1995; 8: 117-122.
428. Kletter GB, Padmanabhan V, Brown MB, Reiter EO, Sizonenko PC, Beitins IZ. *Serum bioactive gonadotropins during males puberty: a longitudinal study*. J Clin Endocrinol Metab 1993; 76: 432-438.
429. Link K, Blizzard RM, Evans WS, Kaiser DL, Parker MW, Rogol AD. *The effect of androgens on the pulsatile release and the twenty-four-hour mean concentration of growth hormone in peripubertal males*. J Clin Endocrinol Metab 1986; 62: 159.
430. Bourguignon JP. *Linear growth as a function of age at onset of puberty and sex steroid dosage: therapeutic implications*. Endocr Rev 1988; 9: 467-488.
431. Rochiccioli P, Tock Mine YY, Enjaume C, Dutau G, Sablayrolles B. *The delay of bone maturation is a favorable element in the prognosis of final height*. Arch Fr Pediatr 1985; 42(4): 273-276.
432. Couto-Silva AC, Trivin C, Adan L, Lawson-Body E, Souberbielle JC, Brauner R. *Management of boys with short stature and delayed puberty*. J Pediatr Endocrinol Metab 2005; 18(8): 807-813.
433. Du Caju MVL, Op De Beeck L, Sys SU, Hagendorens MM, Rooman RPA. *Progressive deceleration in growth as an early sign of delayed puberty in boys*. Horm Res 2000; 54: 126-130.
434. Freeman JV, Cole TJ, Chinn S, Jones PRM, White EM, Preece MA. *Cross-sectional stature and weight reference curves for the UK, 1990*. Arch Dis Child 1995; 73: 17-24.
435. Kaplowitz PB. *Diagnostic value of testosterone therapy in boys with delayed puberty*. Am J Dis Child 1989; 143: 116-120.
436. Papadimitriou A. *Sex differences in the secular changes in pubertal maturations*. Pediatrics 2001; 108(4): E65.

Bibliografía

437. Rueda C, Labena C, Boldova C, Leon E, Labarta J, Mayayo E, Fernandez Longas A. *Spanish longitudinal study of growth and development: pubertal development standards*. *Horm Res* 2002; 58 Suppl 2: 36A.
438. Herman-Giddens ME, Wang L, Koch G. *Secondary sexual characteristics in boys: estimates from the National Health and Nutrition Examination Survey III, 1998-1994*. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155: 1022-1028.
439. Macías-Tomei C, López-Blanco M, Espinoza I, Vazquez-Ramirez M. *Pubertal development in Caracas upper-middle-class boys and girls in a longitudinal context*. *Am J Hum Biol* 2000; 12: 88-96.
440. Reiter EO, Lee PA. *Editorial: Have the onset and tempo of puberty changed?* *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155: 988-989.
441. De Simone M, Danubio ME, Amicone E, Verrotti A, Gruppioni G, Vecchi F. *Age of onset of pubertal characteristics in boys aged 6-14 years of the Providence of L'Aquila (Abruzzo, Italy)*. *Ann Hum Biol* 2004; 31: 488-493.
442. Karpati AM, Rubin CH, Kieszak SM, Marcus M, Troiano RP. *Stature and pubertal stage assessment in American boys: the 1988-1994 Third National Health and Nutrition Examination Survey*. *J Adolesc Health* 2002; 30(3): 205-212.
443. Papadimitriou A. *Timing of sexual maturation*. *Pediatrics* 2004; 113(1 Pt 1): 177-178.

Anexo I

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
DINÀMICA DEL PROCESO DE DESARROLLO Y CRECIMIENTO A EDADES DE INICIO PUBERAL NORMALES, TEMPRANA EN NIÑAS Y TARDÍA EN NIÑOS.
Maria Dolores Llop Viñolas
ISBN: 978-84-690-7598-2 / DL: T.1408-2007

ANEXOS

1) Listado de abreviaturas

- **AMB:** área muscular del brazo.
- **FSH:** hormona foliculoestimulante.
- **G (G1, G2, G3, G4, G5).** Estadio de Tanner del desarrollo genital en niños (1,2,3,4,5).
- **GH:** hormona de crecimiento.
- **GHBP:** proteína transportadora de la hormona de crecimiento.
- **GnRH:** hormona liberadora de gonadotropina.
- **IGF-I:** factor de crecimiento-I del tipo de la insulina.
- **IMC:** índice de masa corporal corporal.
- **IVT:** índice del volumen testicular.
- **LH:** hormona luteinizante.
- **NS:** no estadísticamente significativo.
- **S (S1, S2, S3, S4, S5).** Estadio de Tanner del desarrollo mamario en niñas (1,2,3,4,5).
- **TAP:** talla adulta predicha.
- **TD:** talla diana.
- **TF:** talla final.
- **TMP:** talla media de los progenitores.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
DINÀMICA DEL PROCESO DE DESARROLLO Y CRECIMIENTO A EDADES DE INICIO PUBERAL NORMALES, TEMPRANA EN NIÑAS Y TARDÍA EN NIÑOS.
Maria Dolores Llop Viñolas
ISBN: 978-84-690-7598-2 / DL: T.1408-2007

Anexo II

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
DINÀMICA DEL PROCESO DE DESARROLLO Y CRECIMIENTO A EDADES DE INICIO PUBERAL NORMALES, TEMPRANA EN NIÑAS Y TARDÍA EN NIÑOS.
Maria Dolores Llop Viñolas
ISBN: 978-84-690-7598-2 / DL: T.1408-2007

2) Índice de Tablas y Gráficos.

2.1) Índice de Tablas

Tabla 1. Duración puberal analizando el periodo de tiempo que transcurre desde el pico de crecimiento puberal en talla y la edad de la menarquia según diferentes estudios.....	32
Tabla 2. Tiempo que transcurre entre la aparición del desarrollo mamario (S2) y la edad de la menarquia según los datos de los estudios originales.....	32
Tabla 3. Efectos del tratamiento con análogos de la GnRH sobre el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal, descritos en diferentes estudios.....	36
Tabla 4. Efectos del tratamiento con análogos de la GnRH sobre el eje de la hormona del crecimiento.....	38
Tabla 5. Cambios en la talla adulta predicha (TAP) con el tratamiento con análogos de la GnRH.....	39
Tabla 6. Talla adulta predicha (TAP) y talla final en niñas con pubertad precoz tratadas con análogos de la GnRH según algunos estudios.....	41
Tabla 7. Talla final (TF) y talla diana (TD) para el grupo tratado y grupo control en diferentes estudios.....	42
Tabla 8. Comparación de un grupo de niñas tratadas con análogos y GH con un grupo de niñas tratadas únicamente con análogos (Pasquino AM, 2000 ²⁴³).....	44
Tabla 9. Talla adulta predicha (TAP), talla final (TF) y talla diana (TD) en niñas con pubertad avanzada lentamente progresiva.....	46
Tabla 10. Tallas finales (TF) de niños con pubertad diferida sin tratamiento en relación con la talla adulta predicha (TAP) y la talla diana (TD).....	50
Tabla 11. Efecto del tratamiento con oxandrolona en niños con pubertad diferida en relación con un grupo control según dos estudios publicados.....	52
Tabla 12. Principales efectos del tratamiento con testosterona en la pubertad diferida según diferentes estudios.....	53
Tabla 13. Efecto del tratamiento con testosterona sobre la talla final en niños con pubertad diferida en relación con un grupo control.....	54
Tabla 14. Comparación de los efectos del tratamiento con testosterona + placebo, testosterona + inhibidores de la aromatasas en relación con un grupo control durante un periodo de 18 meses (Wickman S, 2001 ²⁹⁹).....	56
Tabla 15. Participación de las niñas a lo largo de los diferentes años del estudio.....	102
Tabla 16. Comparación de la edad de aparición de la menarquia y el tiempo entre el inicio del desarrollo mamario y la menarquia para los cuatro grupos de niñas con diferente edad de inicio puberal.....	105
Tabla 17. Comparación de la talla al inicio puberal, la talla diana y la talla final en los cuatro grupos de niñas con diferente edad de inicio puberal.....	109
Tabla 18. Características al inicio del estudio en ambos grupos de niñas con pubertad avanzada.....	114
Tabla 19. Características hormonales al inicio del estudio en ambos grupos.....	115
Tabla 20. Características del grupo tratado al finalizar el tratamiento y del grupo control a la misma edad.....	116
Tabla 21. Evolución de la maduración ósea en ambos grupos.....	117
Tabla 22. Evolución del peso en ambos grupos.....	118
Tabla 23. Edad de aparición de la menarquia y tiempo que transcurre desde el inicio puberal hasta la menarquia.....	122

Anexo II

Tabla 24. Relación entre la talla final y talla diana en el grupo control y en el grupo tratado.....	125
Tabla 25. Proceso del crecimiento puberal para el grupo control y tratado.....	125
Tabla 26. Comparación de las tallas finales con la talla diana en niñas con pubertad precoz y avanzada sin tratamiento.	128
Tabla 27. Edad de aparición de la menarquia y tiempo desde el desarrollo mamario (S2) hasta la menarquia para los grupos de niñas con diferente edad de inicio puberal.....	131
Tabla 28. Comparación de la talla final y características del desarrollo puberal en los distintos grupos de edad de inicio puberal.	133
Tabla 29. Participación de los niños en los diferentes años del estudio.	137
Tabla 30. Comparación de la talla al inicio puberal, la talla diana y la talla final entre los cuatro grupos de niños con diferente edad de inicio puberal.	141
Tabla 31. Características del grupo control y tratado al inicio del estudio.....	146
Tabla 32. Incremento de la edad ósea en el grupo tratado durante el año posterior al inicio del tratamiento.....	147
Tabla 33. Evolución del índice de masa corporal con la edad, para el grupo control y el grupo tratado.	149
Tabla 34. Evolución del desarrollo de los genitales externos en el grupo tratado y en el grupo control.	151
Tabla 35. Talla final, talla media de los progenitores (TMP) y talla diana para ambos grupos.....	155
Tabla 36. Proceso biológico del crecimiento puberal en el grupo control y en el grupo tratado.....	156
Tabla 37. Comparación de la talla final y características del desarrollo puberal en los distintos grupos de edad de inicio puberal.	159

2.2) Índice de Gráficos

Gráfico 1. Edad del desarrollo puberal en niñas (Stanhope R, 1989 ¹⁵¹).....	33
Gráfico 2. Edad del desarrollo puberal en niños.....	48
Gráfico 3. Estadio de Tanner para el desarrollo mamario en niñas ³⁰⁶	71
Gráfico 4 -parte I. Esquema diagnóstico y cronograma del seguimiento de las niñas con pubertad avanzada.	78
Gráfico 4 -parte II. Esquema diagnóstico y cronograma del seguimiento de las niñas con pubertad avanzada.	80
Gráfico 5. Estadios puberales del desarrollo genital en niños ³⁰⁶	86
Gráfico 6 –parte I. Esquema diagnóstico y cronograma del seguimiento de los niños con pubertad diferida (continua en página posterior).....	92
Gráfico 6 –parte II. Esquema diagnóstico y cronograma del seguimiento de los niños con pubertad diferida (continua de página anterior).	93
Gráfico 7. Diagrama de pérdidas en la cohorte de niñas del estudio.....	101
Gráfico 8. Distribución de las niñas en función del mes de nacimiento.....	102
Gráfico 9. Distribución de las niñas según la edad de inicio puberal.....	103
Gráfico 10. Curvas de crecimiento en talla en función de la edad para los diferentes grupos de niñas con diferente edad de inicio puberal.....	107
Gráfico 11. Curvas de crecimiento en talla en función del momento de inicio de su pubertad para los diferentes grupos de niñas con diferente edad de inicio puberal.	108
Gráfico 12. Duración puberal (años) para los diferentes grupos de niñas con diferente edad de inicio puberal.	111
Gráfico 13. Incremento puberal en talla (cm) en los cuatro grupos de niñas con diferente edad de inicio puberal normal.	112
Gráfico 14. Evolución del IMC en ambos grupos a lo largo del estudio.....	119
Gráfico 15. Evolución de la suma de cuatro pliegues en ambos grupos a lo largo del estudio.....	120
Gráfico 16. Evolución del área muscular del brazo (AMB) en ambos grupos a lo largo del estudio.....	121
Gráfico 17. Evolución de la velocidad de crecimiento en ambos grupos a lo largo del estudio.....	123
Gráfico 18. Evolución de la talla para el grupo control y tratado a lo largo del estudio.	124
Gráfico 19. Comparación de la duración puberal en niñas con pubertad precoz (datos de Sigurjonsdottir TJ, 1968 ¹⁶⁷) y las niñas con pubertad avanzada de nuestro estudio.	127
Gráfico 20. Evolución de la talla en función del momento de inicio puberal en los grupos de niñas con diferente edad de inicio puberal.	130
Gráfico 21. Diagrama de pérdidas del cohorte de niños.....	135
Gráfico 22. Distribución de los niños en función del mes de nacimiento.	136
Gráfico 23. Distribución de los niños en función de la edad de inicio puberal.....	138
Gráfico 24. Crecimiento en talla en los diferentes grupos de niños con inicio puberal normal.....	139
Gráfico 25. Crecimiento en talla en función del momento de inicio de la pubertad en los cuatro grupos madurativos.....	140
Gráfico 26. Duración puberal (años) para los diferentes grupos de niños con diferente edad de inicio puberal.	143
Gráfico 27. Incremento puberal en talla (cm) para los diferentes grupos de niños con diferente edad de inicio puberal.....	143

Anexo II

Gráfico 28. Evolución del peso para el grupo control y grupo tratado a lo largo del estudio.	148
Gráfico 29. Evolución del área muscular del brazo (AMB) en ambos grupos a lo largo del estudio.	150
Gráfico 30. Evolución del índice del volumen testicular para el grupo control y grupo tratado.	152
Gráfico 31. Evolución de la velocidad de crecimiento en ambos grupos a lo largo del estudio.	153
Gráfico 32. Evolución de la talla para el grupo control y grupo tratado a lo largo del estudio.	154
Gráfico 33. Evolución de la talla en función del momento de inicio puberal en los grupos de niños con diferente edad de inicio puberal.	158
Gráfico 34. Duración puberal (años) en los diferentes grupos de niños con diferente edad de inicio puberal.	161
Gráfico 35. Incremento puberal en talla (cm) en los diferentes grupos según la edad de inicio puberal.	162

Anexo III

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
DINÀMICA DEL PROCESO DE DESARROLLO Y CRECIMIENTO A EDADES DE INICIO PUBERAL NORMALES, TEMPRANA EN NIÑAS Y TARDÍA EN NIÑOS.
Maria Dolores Llop Viñolas
ISBN: 978-84-690-7598-2 / DL: T.1408-2007

3) *Artículos derivados del trabajo*

- Llop Viñolas D, Vizmanos Lamotte B, Aresté Pitzalis A, Soler Pérez JL, Martí-Henneberg C. *Tratamiento con testosterona en la pubertad diferida: estudio longitudinal en relación con un grupo control*. Anales Españoles de Pediatría 1999; 51: 346-352.
- Llop Viñolas D, Vizmanos-Lamotte B, Aresté-Pitzalis A, Fernández-Ballart J, Martí-Henneberg C. *El tratamiento con análogos de la LHRH en la pubertad avanzada de la niña no modifica la talla final. Estudio longitudinal frente a un grupo control*. Medicina Clínica (Barcelona) 2001; 117: 124-28.
- 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 adult height*. Acta Paediatrica 2004; 93: 874-879.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
DINÀMICA DEL PROCESO DE DESARROLLO Y CRECIMIENTO A EDADES DE INICIO PUBERAL NORMALES, TEMPRANA EN NIÑAS Y TARDÍA EN NIÑOS.
Maria Dolores Llop Viñolas
ISBN: 978-84-690-7598-2 / DL: T.1408-2007

Anexo III

Anexo III

Anexo III

Anexo III

Anexo III

Anexo III

Anexo III

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
DINÀMICA DEL PROCESO DE DESARROLLO Y CRECIMIENTO A EDADES DE INICIO PUBERAL NORMALES, TEMPRANA EN NIÑAS Y TARDÍA EN NIÑOS.
Maria Dolores Llop Viñolas
ISBN: 978-84-690-7598-2 / DL: T.1408-2007

Anexo III

Anexo III

Anexo III

Anexo III

Anexo III

Anexo III

Anexo III

Anexo III

Anexo III

Anexo III

Anexo III

Anexo III
