



Alteraciones nutricionales y endocrinológicas del adolescente

L. Soriano Guillén^{a,b}, J. Martínez Villanueva^c, T. Gavela Pérez^{a,b}, B. Corredor Andrés^d y M.T. Muñoz Calvo^{e,*}

^aUnidad de Endocrinología Infantil. Servicio de Pediatría. Fundación Jiménez Díaz. Madrid. España. ^bUniversidad Autónoma de Madrid. Madrid. España.

^cServicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario HM Sanchinarro. Madrid. España. ^dServicio de Endocrinología. Great Ormond Street Hospital for Children. Londres. Gran Bretaña. ^eServicio de Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. España.

Palabras Clave:

- Obesidad
- Pubertad
- Resistencia a la insulina
- Hiperandrogenismo

Keywords:

- Obesity
- Puberty
- Insulin resistance
- Hyperandrogenism

Resumen

La pubertad es el periodo de transición de la infancia a la vida adulta, y las alteraciones endocrinológicas tienen un especial interés durante esta época de la vida. En muchas ocasiones, estos cambios producen en los adolescentes y en sus padres una gran preocupación y, como consecuencia, acuden a las consultas con preguntas variadas. La obesidad constituye un problema de salud pública, y las alteraciones metabólicas asociadas a la insulinoresistencia (diabetes, dislipidemia e hipertensión arterial) pueden estar presentes ya en la adolescencia, siendo necesario un diagnóstico y un tratamiento de forma precoz. El retraso puberal, así como las variaciones de la normalidad, requieren una especial atención por el facultativo. Y, por último, el síndrome de ovario poliquístico y las manifestaciones clínicas del hiperandrogenismo relacionadas con la insulinoresistencia son frecuentes en las mujeres adolescentes.

Abstract

Teenage eating and endocrine disorders

Puberty is the transition period from childhood to adulthood, and endocrine disorders are of particular concern during this stage in life. These changes are often extremely worrying for teenagers and their parents, who attend the clinics with different questions. Obesity is a public health problem, and teenagers can already be suffering from metabolic disorders associated with insulin resistance (diabetes, dyslipidaemia and high blood pressure), which makes prompt diagnosis and treatment essential. Delayed puberty and changes from normality require special medical care. Finally, polycystic ovarian syndrome and the clinical manifestations of hyperandrogenism associated with insulin resistance are common in adolescent girls.

Obesidad

En los últimos 30-40 años, se ha producido, a nivel mundial, un significativo aumento de la prevalencia de la obesidad infantojuvenil, si bien en los últimos años, debido a la implementación de protocolos de prevención, se ha alcanzado una fase de meseta en la que hoy nos encontramos. Los cambios económicos y sociales acontecidos en las últimas décadas han ocasionado la aparición de nuevos modelos familiares, hábitos de alimentación y modelos de vida que facilitan el desarrollo de la obesidad en las nuevas generaciones¹.

En nuestro país, la Encuesta Nacional de Salud 2011-2012 (Instituto Nacional de Estadística, marzo 2013) establece una prevalencia de la obesidad en el tramo de edad de 2 a 17 años del 9,6% (en ambos sexos), con un 16,9% de sobrepeso en niñas y un 19,5% en niños, así como una estabilización en los últimos años a pesar de que la obesidad ha aumentado del 7,4 al 17% en los últimos 25 años².

Etiopatogenia

En la gran mayoría de los casos, la obesidad es una enfermedad poligénica, en la que la información genética es modulada por una serie de factores ambientales a lo largo de la vida,

*Correspondencia

Correo electrónico: maitemunozcalvo@gmail.com

principalmente aquellos que determinan el grado de actividad física y el aporte calórico diario. Solo en un porcentaje muy reducido de los casos, la obesidad se debe a mutaciones puntuales en un determinado gen (obesidad monogénica), a otras enfermedades (en su gran mayoría endocrinológicas), fármacos u otros factores todavía en investigación (tabla 1)³.

Clínica

La obesidad determina un mayor riesgo de comorbilidades asociadas³, destacando las endocrinometabólicas, las cardiovasculares y las psicosociales que suelen continuar en el adulto y determinan asimismo un aumento del riesgo de mortalidad precoz⁴. La persistencia de la obesidad infantojuvenil y sus comorbilidades en la etapa adulta de la vida dependen de la edad de inicio y el grado de la obesidad, así como de la existencia de obesidad en las figuras parentales.

Patología metabólica y endocrinológica

La complicación metabólica más importante y más frecuente es la resistencia a la acción periférica de la insulina (RI). Se define como la incapacidad de la insulina plasmática para promover la captación periférica de glucosa, suprimir la gluconeogénesis hepática e inhibir la producción de lipoproteínas de muy baja densidad, lo que ocasiona un aumento compensador de la secreción de insulina. Para la cuantificación de la RI, existen varios índices que utilizan los valores de glucosa e insulina en distintos momentos de la prueba de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) para su cálculo, como el HOMA, el índice de Matsuda o WBISI, el área bajo la curva de glucosa e insulina y el índice insulínico. Otra complicación metabólica frecuente es la alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono (HC), en relación con la RI. El primer

escalón corresponde a la glucemia alterada en ayunas (AGA), que puede derivar en una intolerancia a HC (IHC) e incluso en una diabetes mellitus tipo 2 (DM2) cuando la capacidad compensadora de la hiperinsulinemia fracasa.

El síndrome metabólico (SM) consiste en la agrupación de una serie de factores de riesgo cardiovascular y metabólico (hipertensión arterial –HTA–, dislipidemia, alteración del metabolismo de los HC y acúmulo adiposo abdominal) en el sujeto obeso. En el año 2007, la *International Diabetes Federation* estableció una definición de SM infantojuvenil utilizando criterios diagnósticos dependientes de la edad. Considera el SM en niños de entre 10 y 16 años con obesidad (definida por un perímetro de cintura \geq percentil 90) y los criterios establecidos para la población adulta (triglicéridos –TG– elevados, colesterol HDL disminuido, HTA y alteraciones en el metabolismo de los HC). El SM se relaciona con un perfil metabólico caracterizado por niveles elevados de ácidos grasos libres (AGL) y citoquinas inflamatorias, junto a niveles disminuidos de adiponectina. Esta combinación puede conducir independientemente a la RI y a la formación precoz de placa de ateroma que culmina con el desarrollo de alteraciones del metabolismo de los HC y de la enfermedad cardiovascular. Múltiples factores ambientales, relacionados con el actual estilo de vida occidental, como la dieta, el estrés y la falta de sueño conducen a este perfil metabólico, aumentando la RI y la predisposición a la ingesta de alimentos.

Existe en ambos sexos una disminución de los niveles séricos de la proteína transportadora de esteroides sexuales (SHBG) que determina una mayor biodisponibilidad de estas hormonas. Además, la aromatización de andrógenos a estrógenos realizada por el tejido adiposo podría favorecer el desarrollo precoz de la pubertad en las niñas. En cambio, en el caso de los varones, este incremento estrogénico se suele acompañar de la disminución de testosterona circulante y

TABLA 1
Etiopatogenia de la obesidad

Factores genéticos	Obesidad monogénica	Vía H-LEP-MC: LEP, LEPR, POMC-ADCY3, PCSK1, MC4R (más frecuente), BDNF Otros genes: <i>NTRK2B</i> , <i>SIM1</i>
	Obesidad sindrómica	Alstrom-Wolfram, Bardet-Biedl, Beckwith-Wiedemann, Börjesson-Forsman-Lehmann, Carpenter, Cohen, Down, Prader-Willi, WAGRO
	Genes asociados a obesidad	> 500 loci diferentes (FTO...)
	CNV	Obesidad sindrómica con retraso psicomotor
	Cambios epigenéticos	Alteración de histonas Metilación del ADN
Factores ambientales	Aumento calórico y peor calidad de la dieta	Bebidas azucaradas, <i>fast food</i> y alimentos precocinados, menor presencia de la familia durante las comidas, ingesta extemporánea y compulsiva
	Aumento del sedentarismo y disminución de la actividad física	Televisión (mayor número de horas y televisión en el dormitorio), ocio tecnológico (videojuegos, ordenador, etc.), transporte en trayectos cotidianos, etc.
Enfermedades endocrinológicas (< 1%)	Hipotiroidismo, hipercortisolismo, deficiencia de hormona de crecimiento, pseudohipoparatiroidismo tipo 1a (osteodistrofia hereditaria de Albright), hiperinsulinemia neonatal	
Área hipotálamo-hipofisaria (obesidad grave de rápida progresión)	Traumatismos, hipofisitis, tumores (craneofaringioma, etc.), cirugía, radioterapia/quimioterapia, síndrome congénito de hipoventilación central, síndrome ROHHAD/ROHHADNET	
Fármacos	Corticoides (tiempo prolongado por vía oral o parenteral), antidepresivos (tricíclicos y heterocíclicos, IMAO, ISRS), antiepilépticos (ácido valproico, carbamazepina), neurolepticos (olanzapina, risperidona, clozapina), otros (litio, insulina, antihistamínicos, hidrazidas)	
Factores obstétricos y perinatales	Edad gestacional y antropometría neonatal, obesidad materna y ganancia ponderal materna durante la gestación, diabetes gestacional, preeclampsia materna, lactancia materna y ganancia ponderal en los primeros 12 meses	
Otros factores	Microbiota intestinal, toxinas, virus	

ADN: ácido desoxirribonucleico; BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro; CNV: variante en el número de copias; FTO: gen asociado a obesidad y masa grasa; H-LEP-MC: hipotálamo-leptina-melanocortina; IMAO: inhibidores de la monoaminoxidasa; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; LEP: leptina; LEPR: receptor de leptina; MC4R: receptor 4 de melanocortina; NTRK2B: receptor neurotrófico tirosina quinasa 2B; POMC-ADCY3: proopiomelanocortina/adenilato ciclasa 3; PCSK1: convertasa de proproteína subtilisina/kexina tipo 1; ROHHAD/ROHHADNET: obesidad de rápida aparición, alteración hipotalámica, hipoventilación y disregulación autonómica; tumores neuroendocrinos; SIM1: *single-minded family bHLH transcription factor 1*; WAGRO: Wilms, aniridia, malformaciones genitourinarias y renales, obesidad.

gonadotropinas, así como de la respuesta testicular a la estimulación con gonadotropina coriónica humana; todo lo cual podría contribuir, al contrario que en el caso de las niñas, al retraso en la aparición del desarrollo puberal. La obesidad se acompaña de un crecimiento aumentado y una aceleración de la edad ósea en el periodo prepuberal que disminuyen progresivamente conforme avanza la pubertad, al disminuir igualmente los niveles de GHBP, IGF-I e IGFBP-3. A nivel adrenal se puede observar una situación de hiperandrogenismo que determina un mayor riesgo, en las chicas adolescentes, de iniciar un síndrome de ovario poliquístico (SOP). Este síndrome puede ocasionar síntomas como hirsutismo, irregularidad menstrual, acantosis *nigricans*, acné o seborrea.

Patología cardiovascular y renal

La obesidad se asocia a HTA y a la aparición de arterioesclerosis. Además, es causa de alteraciones en la estructura y función cardíacas (hipertrofia ventricular izquierda, dilatación auricular y ventricular izquierda, aumento de la grasa epicárdica y disfunción sistólica y diastólica). El patrón típico de dislipidemia, en relación con el acúmulo adiposo central, consiste en la elevación del colesterol LDL y de TG y la disminución del colesterol HDL.

La obesidad empeora la HTA, el metabolismo de la glucosa y la RI como factores de riesgo de la enfermedad renal crónica.

Patología digestiva y nutricional

La principal enfermedad digestiva asociada a la obesidad es el hígado graso no alcohólico. Se define por la infiltración de grasa en más del 5% de los hepatocitos, en ausencia de otra patología hepática. Incluye un amplio espectro que va desde el simple acúmulo de grasa (esteatosis) a varios grados de inflamación, necrosis y fibrosis (esteatohepatitis no alcohólica). Se asocia a la RI, que favorece el acúmulo hepático de AGL y TG, a dislipidemia y a HTA, y todo ello determina un mayor riesgo de desarrollar SM. La mayoría de los casos permanecen asintomáticos, aunque la enfermedad puede progresar a cirrosis y carcinoma hepatocelular, muy raros en la infancia, siendo necesario un trasplante hepático en la edad adulta. En la práctica clínica se utiliza la ecografía abdominal como método diagnóstico que permite visualizar el acúmulo graso hepático. La modificación del estilo de vida y la pérdida de peso son los pilares principales de su tratamiento.

La obesidad es la principal causa de aparición de cálculos biliares en adolescentes sin otros factores predisponentes. Los síntomas y signos son inespecíficos, incluyendo epigastralgia, ictericia, náuseas, vómitos e intolerancia a la ingesta de grasas.

El acúmulo adiposo y la ingesta selectiva del paciente obeso se relacionan con un mayor riesgo de deficiencia de micronutrientes como hierro, vitamina D, vitamina B₁₂ y otros oligoelementos.

Patología respiratoria

El riesgo de padecer síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) se ve considerablemente aumentado por la obesidad, con un fenotipo similar al del paciente adulto. Además,

el SAOS grave se asocia con mayor RI y glucemia en ayunas, independientemente de la edad y del IMC-SDS. El SAOS contribuye al aumento de la presión arterial, el remodelamiento cardíaco y el daño endotelial.

La obesidad se considera un factor de riesgo para la aparición de asma y los asmáticos obesos presentan un asma peor controlado y con más exacerbaciones. El síndrome de hipoventilación por obesidad se define por una obesidad grave que causa hipoventilación a nivel alveolar durante la vigilia, lo que ocasiona de manera mantenida una tendencia a la hipoxemia y a la hipercapnia.

Patología ortopédica

Los adolescentes obesos presentan una mayor incidencia de fracturas y otras lesiones traumatológicas (epifisiolisis de la cabeza femoral, gonalgia, etc.), aún producidas por traumatismos de baja energía y deformidades (*genu valgum*, *genu varum*, pies planos). Este hecho probablemente sea debido a la inactividad, que se retroalimenta con la obesidad, y que empeora la propiocepción y el equilibrio del sujeto aumentando el riesgo de caída. Además, estas lesiones se acompañan de más complicaciones y necesitan mayor tiempo de curación⁵.

Patología neurológica

La prevalencia de hipertensión intracraneal idiopática benigna (*pseudotumor cerebri*) es mayor en los adolescentes obesos. El riesgo de padecerla aumenta con la gravedad de la obesidad. El síntoma más frecuente es la cefalea. También pueden presentar náuseas, vómitos, síntomas visuales y/o acúfenos. El signo más frecuente es el edema de papila bilateral. La pérdida de peso es una parte muy importante del tratamiento.

Patología dermatológica

Se denomina *acantosis nigricans* a la hiperpigmentación en axilas, cuello y cara interna de muslos presente en los pacientes obesos, en relación con la RI. También son frecuentes las estrías en abdomen, caderas y región mamaria producidas por la distensión mecánica de la piel y que solo en un reducido número de casos son un signo de hipercortisolismo. Otras comorbilidades cutáneas son el intertrigo, la forunculosis y la hidrosadenitis.

Patología psicosocial

Los adolescentes obesos pueden sufrir aislamiento social, dificultad en la relación con sus iguales, baja autoestima, distorsión de la imagen corporal, estrés, ansiedad y depresión. El riesgo aumenta con la edad y es mayor en el sexo femenino. Las tasas de acoso escolar (*bullying*) son mayores entre los obesos. Esto repercute en el rendimiento académico, al provocar mayor absentismo escolar y dificultad para la concentración y para el estudio. Los pacientes obesos completan menos años de educación, presentan menor índice de matrimonios y tienen trabajos peor remunerados, por lo que presentan mayor tasa de pobreza que sus iguales no obesos. Todo ello representa una menor calidad de vida. A pesar de ello, muchos adolescentes obesos aparentemente mantienen una imagen positiva de ellos mismos y una buena autoestima.

Además, entre los adolescentes obesos, existe una mayor incidencia de alteraciones de la conducta alimentaria, especialmente de trastorno por atracones, que se define como la pérdida de control en la cantidad de ingesta en frecuencia variable, sin conductas compensatorias posteriores.

Diagnóstico

En la práctica clínica diaria, se utiliza el índice de masa corporal (IMC) como método indirecto para la estimación del exceso de masa grasa corporal. Se obtiene como resultado del cociente del peso, en kilogramos (kg), entre el cuadrado de la talla, expresada en metros (m)⁶. En el caso de niños y adolescentes, cuyo crecimiento se produce tanto en peso como en talla, es necesaria la utilización de valores de referencia para su comparación en forma de desviaciones estándar (IMC-SDS) en función del sexo y la edad. Además, hay que tener en cuenta que el IMC puede sobreestimar la cantidad de grasa corporal en un adolescente con mayor masa muscular (atlético), así como subestimar la cantidad de tejido adiposo en uno con menor masa muscular (sedentario).

En nuestro país, se recomienda utilizar las curvas y tablas de crecimiento del estudio semilongitudinal de Hernández et al. (1988), realizadas en España antes del inicio del aumento de la prevalencia de sobrepeso y obesidad. Para el diagnóstico de sobrepeso, el IMC debe situarse entre el percentil 90 y el percentil 97 para edad y sexo. Para el diagnóstico de obesidad, el IMC debe ser igual o superior al percentil 97 para edad y sexo⁷. En los adolescentes de mayor edad, el punto de corte correspondiente al percentil 97 puede ser superior a un IMC de 30 kg/m², valor para establecer el diagnóstico de obesidad en el adulto. Por esta razón, en los adolescentes sería recomendable establecer el punto de corte de obesidad en el percentil 97 de IMC o en un IMC \geq 30 kg/m², lo que sea más bajo. Una posible definición de obesidad grave para niños y adolescentes sería un IMC \geq 120% del percentil 97 o un IMC \geq 35 kg/m². Otro subgrupo de obesidad aún más grave sería el definido por un IMC \geq 140% del percentil 95 o un IMC \geq 40 kg/m².

Una vez demostrada la presencia de obesidad, se debe prestar atención a determinados aspectos de la historia clínica^{7,8}. En la historia familiar es importante recabar etnia, migración, obesidad y comorbilidades, nivel socioeconómico, actitud de la familia ante el problema de la obesidad y dinámica familiar respecto a la ingesta y a la actividad física. En los antecedentes personales del paciente, se debe hacer hincapié en la historia psicosocial, incidiendo en la predisposición al cambio de estilo de vida en el paciente y en su familia, síntomas y signos de depresión (alteración del sueño o del apetito, tristeza, ansiedad, desmotivación, etc.), socialización (relación con sus iguales, juego colectivo, actitud en el ámbito escolar), rendimiento escolar y consumo de tóxicos. Se debe conocer la edad de inicio de la obesidad y su ritmo de progresión, así como la existencia de posibles desencadenantes. Además, se puede recabar una breve historia dietética y de actividad física que incluya número, horario y composición de las comidas principales; número y composición de las ingestas extemporáneas; ingesta compulsiva; cuidadores que proporcionan la co-

mida al adolescente y métodos de conseguir comida; medio de transporte en trayectos cotidianos; tipo, intensidad y tiempo empleado en la realización de actividad física dentro y fuera de las horas lectivas y tiempo empleado en actividades sedentarias. La realización de una anamnesis por aparatos y sistemas y un examen físico completo puede poner de manifiesto una posible causa orgánica subyacente a la obesidad.

Se recomienda realizar una analítica general que incluya la determinación en ayunas de glucosa e insulina, perfil lipídico, función hepática, renal y tiroidea. Además, conviene descartar un hiperandrogenismo analítico si existe clínica acompañante (irregularidad menstrual, acné y/o hirsutismo). Como alternativa a la glucosa en ayunas, puede ser útil la determinación de hemoglobina glucosilada (HbA1c)⁹. Se debe realizar una prueba de tolerancia oral a la glucosa¹⁰, a los 10 años o antes si se ha iniciado el desarrollo puberal, y repetirse al menos cada 3 años, cuando además de la obesidad concurren 2 o más de los siguientes criterios:

1. Historia familiar de DM2 en primer o segundo grado o diabetes gestacional.
2. Etnia de alto riesgo (negra, latino, asiático, nativo americano, islas del Pacífico).
3. Signos o condiciones asociadas a RI (*acantosis nigricans*, HTA, dislipidemia, SOP o pequeño para la edad gestacional -PEG-).

Prevención y tratamiento

La tendencia al alza de la prevalencia de la obesidad en los últimos años impulsó a crear intervenciones a nivel institucional para coordinar su prevención. En España, desde el año 2005, se lleva a cabo la estrategia NAOS (nutrición, actividad física y prevención de la obesidad) que, siguiendo la línea de los organismos sanitarios internacionales (Organización Mundial de la Salud, Unión Europea, etc.), tiene como meta invertir la tendencia de la prevalencia de la obesidad mediante intervenciones, en base a la evidencia científica y en todos los ámbitos (familiar, educativo, empresarial, sanitario, laboral, comunitario), que promueven y facilitan una alimentación saludable y la práctica de actividad física. En el año 2011, la estrategia NAOS fue consolidada e impulsada por la Ley 17/2011, de 5 de julio, de seguridad alimentaria y nutrición. Se recomienda extender las medidas preventivas a todos los adolescentes con IMC normal, iniciando las acciones terapéuticas en los adolescentes obesos en función de su exceso de peso y de sus comorbilidades.

El tratamiento de la obesidad en el adolescente debe estar basado principalmente en la modificación del estilo de vida hacia un modelo más saludable que permita conseguir la pérdida ponderal y el posterior mantenimiento para lograr un IMC dentro de los límites aceptables. Estas intervenciones se distribuyen en tres grupos diferentes: el tratamiento cognitivo-conductual (TCC), la intervención dietética y el aumento de la actividad física. Es preciso un abordaje del problema en el que consigamos la inclusión en el programa y la aceptación de los cambios de estilo de vida por todos y cada uno de los miembros de la familia que servirán de apoyo a nuestro paciente.

Tratamiento cognitivo-conductual

Es indispensable que el adolescente encuentre una motivación antes de iniciar el tratamiento. Debemos llevar al adolescente a un autocuestionamiento en el que visualice sus motivos reales para desear el descenso de peso y que estos no queden solo en el aspecto físico y, además, alejarle de expectativas irreales que, al no ser alcanzadas, conducirán al adolescente a sentimientos de frustración y al abandono del tratamiento. Uno de los métodos es la entrevista motivacional, en la que ayudaremos al adolescente a identificar los hábitos inadecuados, incongruentes con perder peso, y a vencer la reticencia a iniciar el cambio de estos hábitos.

El TCC introduce en la realidad del paciente qué cosas deben cambiar y cómo puede conseguirlo. El paciente debe identificar sus conductas, pensamientos y sentimientos que le arrastran a unos malos hábitos alimentarios y de sedentarismo, de modo que pueda cambiarlos por otros más beneficiosos para llevar una vida saludable (reestructuración cognitiva). Para ello, el paciente debe aprender técnicas de autocontrol basadas en la autoobservación e identificación de situaciones desencadenantes de ingesta alimentaria (ver la televisión, salir con amigos, etc.) y el establecimiento de metas realistas y control de estímulos (comer sentado, despacio, sin distracciones, registro de comida, levantarse de la mesa al comer) y desarrollar habilidades de manejo de dificultades como aprender conductas alternativas en vez de la ingesta; terapia dirigida al estrés y la regulación de afectos; entrenamiento en habilidades sociales, asertividad, solución de problemas y prevención e interpretación de recaídas. Es importante la reevaluación de los cambios producidos y mantenidos en el tiempo, así como focalizar el trabajo en mejorar la autoestima y la actitud ante las críticas; la valoración de los puntos fuertes y reforzar la autoeficacia, la imagen corporal y los logros conseguidos¹¹.

Intervención dietética

Consiste principalmente en organizar y equilibrar la alimentación diaria de manera que la ingesta calórica y de macronutrientes se distribuya uniformemente a lo largo del día, sin que existan periodos prolongados de ayuno, y revertir una dieta que generalmente suele estar basada en alimentos altamente calóricos con escaso valor nutricional, por otra compuesta de alimentos con alto valor nutricional y efecto saciante, pero con menor valor calórico¹². Para ello se establece la necesidad de realizar 5 comidas al día: 3 comidas principales (desayuno, comida y cena) que contengan los aportes mayoritarios de proteínas, grasas, HC complejos y fibra, junto con dos ingestas menores (media mañana y merienda) basadas en lácteos, frutas y cereales. Se evitará la ingesta extemporánea, sin valor nutricional, pero sí con un gran exceso calórico. La ingesta de líquidos consistirá en agua y leche hasta completar los aportes lácteos diarios recomendados, evitando las bebidas con azúcares añadidos. Para la elección de los alimentos a consumir se puede utilizar la *Traffic Light Diet* (TLD) en la que los alimentos se clasifican en: verde (alimentos aconsejados que se pueden tomar libremente),

amarillo (alimentos restringidos que se pueden comer, pero en la cantidad y frecuencia recomendadas) y rojo (alimentos de consumo ocasional)¹³. Aunque es un hecho infrecuente, ante la puesta en marcha de la intervención dietética es necesario prestar atención a la posible aparición de un trastorno de la conducta alimentaria.

Actividad física y disminución del sedentarismo

Junto con el cambio en los hábitos dietéticos, es necesario el aumento de la actividad física diaria. El adolescente debe realizar al menos una hora diaria de ejercicio físico acorde a sus capacidades e intereses, iniciándolo a un ritmo e intensidad plausible y que le permitirá aumentar progresivamente en intensidad y duración conforme su forma física mejore, reforzando positivamente el resto de las intervenciones. Además, es recomendable aumentar la actividad física proveniente de actividades cotidianas como el ocio activo, las tareas domésticas, realizar los trayectos caminando, subir y bajar escaleras, etc. Asimismo, el aumento de la actividad física debe ir unido a la disminución del sedentarismo, limitando las horas de televisión y videojuegos; retirando televisión, videoconsolas y ordenadores de la habitación del adolescente y favoreciendo su inclusión en actividades deportivas y de ocio al aire libre.

Tratamiento farmacológico

En nuestro entorno, actualmente no existe ningún tratamiento farmacológico aceptado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para tratamiento de menores de 18 años, aunque cada vez es más generalizado el empleo de metformina en pacientes obesos fuera de indicación, puesto que este fármaco solamente está aceptado para su empleo en pacientes con DM2 mayores de 10 años. En adolescentes con obesidad y RI o IHC que no han respondido al tratamiento basado en la modificación del estilo de vida se valorará, de manera individualizada, el tratamiento con metformina (500-850 mg/12 horas), sin abandonar las indicaciones de cambio dietético y aumento de actividad física. La indicación del tratamiento se reevaluará de forma periódica¹⁴.

Tratamiento quirúrgico

La cirugía bariátrica¹⁵ debe quedar reservada solo para adolescentes con obesidad muy grave (IMC > 40 kg/m²) y comorbilidad grave o con obesidad extrema (IMC > 50 kg/m²), en los que hayan fracasado todas las posibilidades terapéuticas previas mantenidas al menos durante 6 meses. Además, es necesario asegurar que el adolescente haya alcanzado la suficiente madurez física, para que la intervención no interfiera en su crecimiento y desarrollo, así como psicológica, que le permita comprender los riesgos y beneficios de la cirugía. Asimismo, el adolescente debe contar con un entorno familiar bien estructurado que le apoye durante y después de la intervención. La cirugía bariátrica debe ser llevada a cabo

por profesionales especializados y en centros sanitarios que cuenten con un equipo multidisciplinar que mantenga el seguimiento posterior de estos pacientes para asegurar su eficacia y minimizar los posibles efectos secundarios.

Pubertad retrasada

Introducción

La pubertad es el periodo de transición del desarrollo en el que tienen lugar cambios fisiológicos, morfológicos y psicológicos que marcan la diferencia entre la infancia y la edad adulta^{16,17}.

La fisiología de la pubertad es un fenómeno tremendamente complicado en el que intervienen e interaccionan factores genéticos y ambientales. Así, el momento en el que se inicia la pubertad es muy variable y viene marcado en las niñas por la aparición de la telarquia y en los niños por el aumento del volumen testicular. En la práctica clínica usamos los estadios de Tanner para diferenciar las fases del desarrollo puberal¹⁸ (fig. 1).

Una pubertad de presentación tardía puede ser una simple variación extrema de la normalidad o el reflejo de alguna de múltiples patologías. En ambos casos puede conllevar importantes repercusiones tanto físicas como psicosociales, ya que se produce en una época de la vida de extrema sensibilidad y labilidad psicológica, donde la imagen corporal es muy importante¹⁹.

Terminología

Pubertad retrasada

Se considera pubertad retrasada (PR) cuando no se ha iniciado el desarrollo puberal a una edad entre 2 y 2,5 SDS por

encima de la edad media de aparición en la población de referencia. A efectos prácticos, esto se traduce en ausencia de telarquia en niñas a los 13 años y la ausencia de incremento del volumen testicular (tamaño ≥ 4 ml) en niños a la edad de 14 años^{19,20}.

Pubertad detenida

Aquella que, iniciada tardíamente o no, no llega a completarse o pasan más de 4-5 años entre el inicio y el desarrollo gonadal completo en varones o menarquia en las niñas¹⁷.

Clasificación etiopatogénica

Las causas de retraso puberal las podemos dividir en las categorías que enumeramos a continuación^{17,19,21} (tabla 2).

Hipogonadismo hipergonadotropo

Hipogonadismo hipergonadotropo (HHiper) se caracteriza por una adecuada activación del eje hipotálamo hipofisario, encontrándose el defecto en las gónadas, impidiendo una adecuada producción de esteroides sexuales (ES). Suponen entre un 5 y un 10% de los retrasos puberales en los niños y aproximadamente un 25% en las niñas.

Hipogonadismo hipogonadotropo permanente

Hipogonadismo hipogonadotropo permanente (HHP) se caracteriza por anomalías permanentes en los mecanismos de control de la pubertad a nivel hipotálamo-hipofisario. Ocurre hasta en un 10% de los niños y un 20% de las niñas con retraso puberal.

Hipogonadismo hipogonadotropo funcional o transitorio

Resultado de trastornos funcionales en el eje hipotálamo-hipófiso gonadal secundario a patología crónica. Suponen alrededor del 20% de los casos en ambos sexos.

Variantes extremas de la normalidad

Retraso constitucional del crecimiento y pubertad (RCCP), que ocurre hasta un 65% de los casos en los niños y un 30% en las niñas con PR.

Hipogonadismo hipergonadotropo.

Es debido a un fallo gonadal primario y se caracteriza por niveles elevados de gonadotropinas y disminuidos de ES. Puede ser congénito o adquirido. La incapacidad de la gónada para producir cantidades adecuadas de ES e inhibina determina la falta de retroinhibición de estos sobre hipotálamo e hipófisis, incrementando la secreción pulsátil de GnRH y, por tanto, de hormona foliculoestimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH).

Causas congénitas de hipogonadismo hipergonadotropo. Las más frecuentes

Mujeres				Hombres		
I				I		Testes 2-4 ml
II				II		Testes 4-6 ml
III				III		Testes 6-12 ml
IV				IV		Testes 12-20 ml
V				V		Testes > 20 ml

Fig. 1. Estadios puberales de Tanner en niños y niñas.

TABLA 2

Etiopatogenia de la pubertad retrasada

Hipogonadismo hipergonadotropo	Retraso constitucional del crecimiento y pubertad	Hipogonadismo hipogonadotropo funcional	Hipogonadismo hipogonadotropo permanente
Congénitos en varones Síndrome de Klinefelter Trastornos de la diferenciación sexual XY Síndromes polimalformativos como rasopatías y distrofia miotónica Congénitos en mujeres Síndrome de Turner Trastornos de diferenciación sexual XX Síndromes polimalformativos Adquiridos en varones Orquitis bilateral Adquiridos en mujeres Fallo ovárico prematuro autoinmune Galactosemia Adquiridos en ambos sexos Hemocromatosis Lesión gonadal traumática Torsión gonadal bilateral Radioterapia/quimioterapia	Variante de la normalidad Diagnóstico de exclusión Antecedentes familiares positivos	Cualquier enfermedad crónica asociada a desnutrición moderada-grave Trastorno de la conducta alimentaria Deporte de competición (amenorrea atlética) Patología oncológica Enfermedades gastrointestinales Enfermedad celíaca Enfermedad inflamatoria intestinal Hepatopatías crónicas Endocrinopatías Hipotiroidismo/hipertiroidismo Diabetes mellitus tipo 1 mal controlada Hipercortisolismo Hiperprolactinemia	Aislado congénito con anosmia (síndrome de Kallmann) Mutaciones en genes relacionados con embriogénesis de bulbos olfatorios y neuronas productoras de GnRH: <i>KAL1, FGFR1, PROKR2, PROK2, CHD7, FGF8, NELF, WDR11, HS6ST1, SEMA3A, SEMA3E, SPRY4, IL17RD, DUSP6, FGF17, FLRT3, FZF1, KLB, IGSF10, SMCHD1, CCDC141, FEZF1</i> Aislado congénito sin anosmia Por alteración de la generación de pulsos de GnRH: <i>GnRH1</i> (GnRH); <i>TAC3</i> y <i>TAC3R</i> (neuroquinina B y receptor); <i>KISS1</i> y <i>KISS1R</i> (kisspeptina y su receptor) Alteraciones del desarrollo de la región HH: <i>NROB1(DAX1)</i> , asociado a hipoplasia suprarrenal) Alteración de gonadotropinas hipofisarias: <i>GNRHR</i> (receptor GnRH); <i>LHβ</i> y <i>FSHβ</i> (subunidad β de LH y FSH) Asociados a obesidad: <i>LEP</i> y <i>LEPR</i> (leptina y su receptor), <i>PC1</i> (prohormona convertasa 1) Congénito asociado a otras alteraciones hipofisarias (GH, TSH y/o ACTH) <i>HESX1, LHX3, LHX4, PROP1</i> Cuadro sindrómico Síndrome Prader Willi Síndrome Bardet Biedl Síndrome Gordon Holmes Adquiridos Tumores (craneofaringioma, germinoma, glioma, entre otros) Histiocitosis Sarcoidosis Hipofisitis autoinmune Apoplejía hipofisaria

son dos cromosomopatías. El síndrome de Klinefelter o síndrome de disgenesia de los túbulos seminíferos (47 XXY y sus variantes) es la causa más frecuente de hipogonadismo en el varón (1:700 recién nacidos vivos). La función de los túbulos seminíferos y de las células de Leydig está alterada y la espermatogénesis ausente. Dependiendo de los niveles de testosterona, la pubertad puede iniciarse de forma normal o retrasarse, aunque sin una adecuada progresión. Los testículos suelen ser pequeños y duros y su tamaño se encuentra disociado con respecto al grado de desarrollo peneano. Suelen asociar talla alta, ginecomastia, dificultades en el lenguaje, problemas de conducta, alteraciones tiroideas e incremento de la incidencia de determinados tumores (cáncer de mama, tumores de células germinales mediastínicas, retroperitoneales y pineales), entre otras alteraciones²².

El síndrome de Turner (45 XO y sus variantes) es la causa más frecuente de HHiper en mujeres (1:2.500-3.000 niñas nacidas vivas, aunque su incidencia está disminuyendo en paralelo con el aumento de abortos derivado de la accesibilidad y facilidad de pruebas genéticas durante el embarazo y la ley que permite el aborto de cromosomopatías hasta la semana 22). Suelen asociar hipocrecimiento, fallo gonadal, rasgos sindrómicos (*pterygium colli*, linfedema, tórax en coraza, hipoplasia areolar, implantación baja del cabello y de las orejas, boca de pez, nevus múltiples, etc.), cardiopatías y malformaciones del sistema urinario. Los hallazgos más prevalentes son hipocrecimiento (95%) y fallo gonadal (90%). A pesar de

ello, un 30% son capaces de comenzar la pubertad espontáneamente, aunque solo un 2-5% llegan a completarla y a tener ciclos menstruales de forma espontánea²³.

Causas adquiridas de hipogonadismo hipergonadotropo.

Son más infrecuentes. Incluyen torsión gonadal bilateral, castración quirúrgica (por ejemplo, tumores), tratamientos con quimioterapia y radioterapia, hemocromatosis (por acúmulo de hierro en gónadas); en varones traumas testiculares graves u orquitis bilaterales (por ejemplo, parotiditis) y, en mujeres, galactosemia o fracaso ovárico precoz idiopático o autoinmune¹⁷.

Hipogonadismo hipogonadotropo permanente.

Los HHP son responsables de alrededor del 10% de los retrasos puberales en varones y el 20% en mujeres. Se caracterizan por niveles muy disminuidos o ausentes de LH y FSH. Pueden ser debidos a defectos congénitos o adquiridos y presentarse aislados o asociados a otras deficiencias hormonales.

Hipogonadismos hipogonadotropos permanentes adquiridos.

Son los más frecuentes de los HHP. Son debidos a procesos tumorales (el más común en la infancia es el craneofaringioma), infiltrativos (histiocitosis, sarcoidosis, hemocromatosis), infecciosos/inflamatorios o traumas craneales que afectan a la región HH y que originan deficiencias hipofisarias múltiples de inicio o tras terapia (cirugía o radioterapia).

Hipogonadismos hipogonadotropos permanentes congénitos. Su prevalencia es de alrededor de 1:10.000 personas y la mayoría son casos esporádicos, con un predominio en varones de 3-5:1²⁴. Las formas familiares pueden heredarse con carácter autosómico dominante, recesivo o recesivo ligado al X. Los HHP congénitos pueden presentarse aisladamente, asociados a otras deficiencias hipofisarias o en el contexto de otros cuadros sindrómicos complejos²⁵ (tabla 2).

Los hipogonadismos hipogonadotropos permanentes congénitos aislados clásicamente y desde una visión clínica, se han clasificado como HHP con y sin alteraciones del olfato; no obstante, esta diferenciación puede ser algo artificial, ya que el avance en la genética ha mostrado cómo mutaciones en un mismo gen e incluso dentro de la misma familia puede dar lugar a HHP con y sin alteraciones del olfato²⁵.

La asociación de HHP congénitos y la alteración del olfato (anosmia o hiposmia) secundaria a aplasia/hipoplasia de los bulbos olfatorios se conoce como síndrome de Kallmann (SK). Este síndrome supone alrededor de un 15% de los HHP y es cinco veces más frecuente en varones que en mujeres. La asociación de HHP y anosmia tiene su explicación en el origen embriológico común de las neuronas productoras de GnRH y de las olfatorias. Los pacientes con SK pueden presentar además agenesia renal unilateral, defectos atriales septales, ceguera para los colores, hipoacusia neurosensorial, sincinesias bimanual y lesiones de línea media (labio/paladar hendido, agenesia del cuerpo calloso o dentaria). El primer gen responsable del SK, *KAL1* (Xp22.31), se descubrió en 1992 y codifica para la proteína anosmina, que facilita el crecimiento y la migración neuronal. Desde entonces se han descrito, al menos, 21 genes diferentes asociados al síndrome que serían responsables del 50% de los SK, presentando patrones hereditarios diferentes²⁵.

Las bases genéticas de los HHP congénitos aislados sin anosmia (*HHP normósicos*) son solo parcialmente conocidas. Algunos genes asociados son: *GnRH1* (GnRH), *GnRHR* (receptor de GnRH), *KISS1* (kisspeptina), *KISS1R* (receptor de kisspeptina), *LEP* (leptina), *LEPR* (receptor de leptina), *PC1* (prohormona convertasa-1), *TAC3* (neurokinina B), *TAC3R* (receptor de TAC3), *DAX1* (superfamilia de receptores nucleares huérfanos), *LHβ* y *FSHβ* (subunidades β de LH y FSH). Las mutaciones en *LEP*, *LEPR* y *PC1* cursan con obesidad de inicio temprano y las mutaciones en *DAX1* se asocian a hipoplasia suprarrenal congénita^{24,25}.

Las formas congénitas aisladas de HHP en las niñas no suelen presentar manifestaciones clínicas antes de la edad de 10 años; los niños pueden presentar clínica en la etapa prepuberal caracterizada por micropene y/o criptorquidia.

Los HHP congénitos asociados a otras deficiencias hipofisarias son debidos a anomalías congénitas en el desarrollo del SNC. Por ejemplo, incluirían algunas formas de displasia septo-óptica asociadas a mutaciones en *HEX1* o en factores de transcripción del desarrollo de las líneas celulares hipofisarias: *LHX3*, *LHX4*, *PRO1* y *POU1F1* (*Pit1*). El gen más frecuentemente afectado es *PRO1*, cuya mutación determi-

na una deficiencia combinada de GH, prolactina, LH, FSH, TSH y, frecuentemente, pero de forma más tardía, también de ACTH.

Son HHP congénitos asociados a cuadros sindrómicos: los síndromes de Prader-Willi (deleción paterna 15q11-13), CHARGE (cuando es por mutaciones en *CDH7* puede asociar anosmia), Laurence-Moon-Bardet-Biedl (*BBS5*), 4H (hipomielinización, HHipo, hipodoncia, *POLR3A*, *POLR3B*), entre otros. Las manifestaciones clínicas de PR son variables dependiendo de su etiopatogenia y momento de aparición (congénitos, infancia, pubertad o edad adulta), pudiendo asociar trastornos del olfato, otras anomalías congénitas, síntomas debidos a otras deficiencias hipofisarias (GH, ADH, ACTH), etc.

En las formas congénitas aisladas de hipogonadismos, las niñas típicamente no presentan manifestaciones clínicas antes de los 10 años. En niños, dada la importancia de la funcionalidad del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal desde la vida fetal pueden presentar clínica prepuberal manifestada como micropene o criptorquidia.

Retraso puberal secundario a enfermedades crónicas (HHF)

Prácticamente toda enfermedad crónica, si es lo suficientemente importante en gravedad y duración, repercute de un modo negativo sobre el crecimiento y la maduración. Los mecanismos fisiopatológicos que median el retraso puberal son múltiples y dependen de la enfermedad y la terapia empleada²⁶. En la mayoría de los casos, un cierto componente de desnutrición (exceso de pérdidas, disminución de ingesta o aumento de necesidades) suele estar presente, lo que condiciona unas modificaciones hormonales de adaptación que afectan, sobre todo, al eje GH-IGF-1 (resistencia parcial a la acción de la GH, retraso de crecimiento y de la maduración ósea) y al eje HHG (retraso puberal secundario a hipogonadismo hipogonadotropo funcional transitorio). Ambos fenómenos, el hipocrecimiento y la PR se consideran como mecanismos de adaptación a la escasez, absoluta o relativa, de nutrientes. Otros mecanismos fisiopatológicos implicados en la PR dependen de la enfermedad responsable, como son, entre otros, los trastornos hidroelectrolíticos, la hipoxia crónica, la presencia de citoquinas inflamatorias, las disfunciones hormonales, los problemas psicopatológicos y los tratamientos crónicos (corticoterapia, transfusiones repetidas, quimioterapia, etc.).

Retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad

El RCCP es la causa más frecuente de PR (hasta el 65% de los casos en niños y el 30% en niñas). Se considera una variante extrema de la normalidad, siendo más frecuente en niños que en niñas. Estos niños hasta los 12-18 meses de edad crecen normalmente. A partir de ese momento y hasta los 3-4 años (fenómeno de canalización del crecimiento), experimentan una caída en el ritmo de crecimiento que les lleva a situarse en un carril de crecimiento inferior al que les correspondería en su contexto familiar (cuando también existe un componente familiar importante de talla baja, el hipocrecimiento puede ser hasta por debajo de -3 SDS), aso-

ciendo una edad ósea francamente retrasada. A partir de los 3-4 años, los niños crecen a un ritmo normal y tienden a mantener el percentil de talla. Cuando alcanzan la edad en la que habitualmente se produce la pubertad, se observa un nuevo periodo de desaceleración del crecimiento conocido como «depresión prepuberal de la velocidad de crecimiento», hasta que se inicia el estirón puberal. Este se produce tardíamente, y con picos de velocidad de crecimiento menores, compensándose este hecho con un mayor número de años de crecimiento. La talla final se alcanza tardíamente y suele ser acorde con el contexto familiar, aunque, en alrededor del 15% de estos pacientes, por causas desconocidas, la talla final se sitúa por debajo de lo esperable para su contexto familiar^{19,27}. En ocasiones, el diagnóstico diferencial con el HHP es muy complicado.

Evaluación diagnóstica

Las causas que pueden provocar un retraso puberal son múltiples. Por ello, resulta de suma importancia la realización de una adecuada anamnesis y un examen físico dirigido a este problema. En función de los hallazgos, se valorará la conveniencia de la realización de pruebas complementarias que puedan resultar de utilidad (fig. 2).

Historia reciente

Cronología de aparición, si están presentes los caracteres sexuales secundarios. Valoración de la evolución del peso, talla e IMC en tablas de referencia. Preguntar de forma dirigida hacia la presencia de trastorno de la conducta alimentaria y/o realización de deporte de alta competición. Asimismo, serán relevantes las preguntas destinadas a descartar una patología crónica de etiología digestiva, endocrina o neurológica, entre otras. Demandar información sobre el desarrollo del sentido del olfato, así como de la ingesta de fármacos.

Antecedentes personales

Recoger datos de embarazo y parto (antropometría en el momento del nacimiento y trastorno de la diferenciación gonadal). Preguntar por el desarrollo psicomotor, la capacidad intelectual y las enfermedades previas. Interrogar sobre cirugías previas de criptorquidia y/o hernias inguinales, así como por antecedentes de quimioterapia o radioterapia craneal o gonadal.

Antecedentes familiares

Recabar información relativa a la talla y edad de desarrollo puberal de ambos progenitores y de familiares de primer grado. Preguntar por antecedentes de RCCP, infertilidad, abortos de repetición, patología endocrinológica, autoinmune y datos de anosmia.

Exploración física

Peso, talla, IMC (kg/m²) y tensión arterial, todo ello en percentiles y SDS para edad, sexo y población de referencia. Medición de segmentos corporales. Estado nutricional valorando pliegues cutáneos y masa muscular. Observación de fenotipo, describiendo, si los hubiera, rasgos dismórficos,

defectos de línea media, dentición, lesiones cutáneas (hipopigmentación, estrías, ictericia, acné) y bocio. Describir el grado de desarrollo puberal según la escala de Tanner (telarquia, volumen testicular, pubarquia y axilarquia) y explorando genitales externos (en niños tamaño del pene, presencia de testículos en bolsa escrotal y grado de desarrollo y coloración de las mismas; en las niñas tamaño del clítoris, aspecto de labios mayores y menores, presencia de himen imperforado). Reflejar la presencia de ginecomastia. Realizar una exploración neurológica con fondo de ojo y valoración del sentido del olfato y de la audición.

Pruebas complementarias

El estudio debe ser dirigido, escalonado e individualizado.

Primer nivel. Hemograma. Bioquímica: función renal, función hepática y metabolismo del hierro (hierro, índice de saturación del hierro, ferritina), reactantes de fase aguda (proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular). Inmunología: anticuerpos antitransglutaminasa IgA con valores de IgA para detección de enfermedad celíaca. Estudio hormonal: función tiroidea (TSH y T4 libre), niveles de testosterona y 17 beta-estradiol, gonadotropinas basales (LH y FSH) y prolactina. Considerar proteínas IGF-I e IGFBP-3 si talla baja asociada. Edad ósea: evaluar si es acorde o retrasada con respecto a la edad cronológica. Ecografía pélvica y abdominal: valoración de malformaciones congénitas renales (SK) o anomalías genitales (agenesia o malformación uterina, septum vaginal, entre otras). Además, la ecografía puede ayudar a localizar testículos criptorquídicos y resulta de utilidad para valorar el tamaño y morfología del útero y los ovarios.

Segundo nivel. Prueba de estimulación con hormona liberadora de LH (LHRH): medición de valores basales de FSH y LH y tras estímulo. De utilidad en el diagnóstico de HHP. En estos pacientes, los niveles basales y tras estímulo se encuentran anormalmente disminuidos. También podemos encontrarnos una respuesta similar en el RCCP. Inhibina B y hormona antimülleriana: marcadores de la célula de Sertoli, útiles para diferenciar RCCP y HHP. En estos últimos, se encuentran anormalmente disminuidos. Andrógenos basales ± prueba de ACTH: recomendable ante la asociación de retraso puberal e hiperandrogenismo clínico en una niña. Cariotipo: su realización estaría indicada ante: a) sospecha de HHiper (elevación marcada de gonadotropinas basales); b) la presencia de estigmas sindrómicos; c) niñas con talla baja de etiología sin filiar; d) varones en los que se observe discordancia entre el tamaño testicular y el grado de desarrollo puberal.

Tercer nivel. Resonancia magnética craneal y de bulbos olfatorios para descartar patología orgánica en el área hipotálamo-hipofisaria o anomalías de la vía olfatoria (agenesia de bulbos o nervios olfatorios). Estudios moleculares: deberían estar orientados, según los hallazgos clínicos y hormonales, hacia genes concretos. En el caso de que las características clínicas del paciente no orienten hacia un diagnóstico concreto, se puede considerar, en colaboración con el genetista clínico, la posibilidad de realizar otros estudios genéticos más amplios como: estudios de MLPA (*Multiplex Ligation depen-*

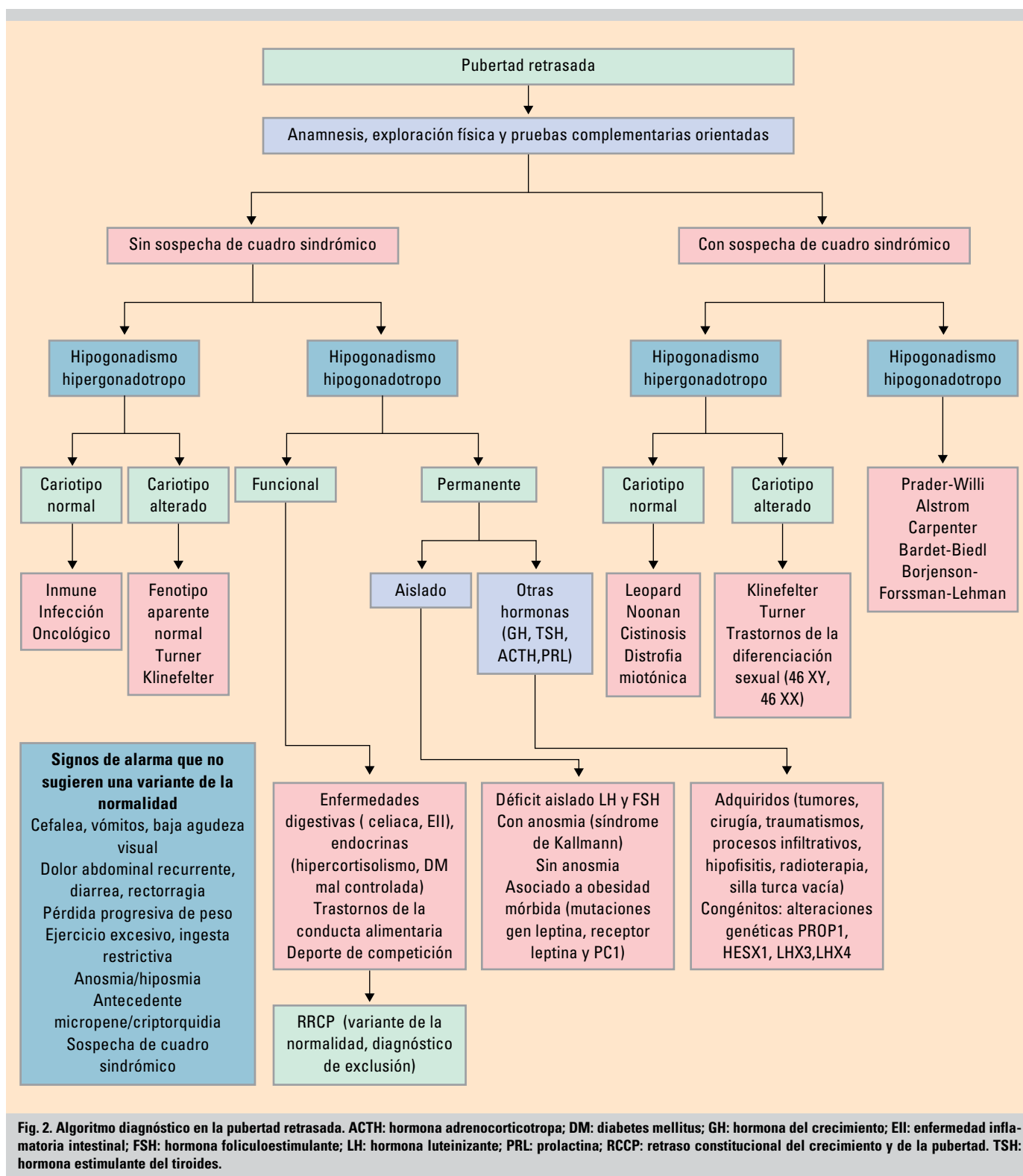


Fig. 2. Algoritmo diagnóstico en la pubertad retrasada. ACTH: hormona adrenocorticotropa; DM: diabetes mellitus; GH: hormona del crecimiento; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; FSH: hormona foliculoestimulante; LH: hormona luteinizante; PRL: prolactina; RRCP: retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad. TSH: hormona estimulante del tiroides.

dent Probe Amplification), CGH-arrays (Comparative Genome Hybridization) o estudios de secuenciación de alto rendimiento (Next Generation Sequencing). Este último tipo de estudios permite la secuenciación del genoma completo, de capturas selectivas (paneles de genes implicados en determinadas patologías), de regiones concretas o de todas las regiones codificantes y reguladoras conocidas de todo el genoma (exoma).

Tratamiento

Retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad

El RRCP se considera una variante de la normalidad, por lo que no sería necesario su tratamiento y bastaría con una clara explicación al paciente y a los padres, junto con un adecuado control y apoyo psicológico. Solo se plantearía en aque-

llos casos en los que el retraso sea más grave y existan serias repercusiones psicológicas y sociales.

En los varones, siempre que tengan más de 14 años de edad cronológica y 12 años de edad ósea, se realizan ciclos de 3-6 meses de testosterona intramuscular en una dosis de 50 mg al mes, alternando con periodos similares de observación, vigilando la progresión espontánea de la pubertad. Si tras 2-3 ciclos, no se ha iniciado la pubertad (aumento del volumen testicular), lo más probable es que nos encontremos ante un HHP.

En las mujeres puede recomendarse terapia con estrógenos en dosis muy bajas a partir de los 13 años de edad cronológica y de los 11-12 años de edad ósea. Actualmente, se recomienda la vía transdérmica: 1/8 del parche de 25 µg de forma diaria durante ciclos de 3-6 meses.

Retraso puberal secundario a patología crónica (HHF)

El tratamiento y la prevención del retraso puberal en niños con patologías crónicas se basa en el tratamiento óptimo y precoz de la enfermedad de base, junto con una adecuada nutrición, garantizando suficientes macro y micronutrientes. Las pautas para inducir y mantener el desarrollo puberal generalmente no difieren de las usadas en el RCCP o en el hipogonadismo.

Hipogonadismos

Durante la infancia, en los varones puede ser necesario un tratamiento para el micropene y resolver la criptorquidia. La criptorquidia, sobre todo cuando es bilateral, puede tener consecuencias negativas para la fertilidad futura, por ello se recomienda su corrección quirúrgica temprana, preferiblemente entre los 6-12 meses de vida. En cuanto al micropene, puede ser tratado con pequeñas dosis intramusculares de testosterona depot (25 mg/mes), 1-3 dosis, preferiblemente durante los primeros 6-12 meses de vida²⁴.

En la edad madura, los objetivos del tratamiento son:

1. Conseguir un desarrollo puberal completo, con una secuencia y ritmo normales de aparición de los caracteres sexuales secundarios.

2. Lograr la mejor talla adulta posible.

3. Prevenir osteoporosis y las complicaciones cardiovasculares y psicosociales asociadas al hipogonadismo.

4. En aquellos casos en que sea posible, adquirir y optimizar la capacidad reproductiva^{28,29}. Existen tres opciones terapéuticas para inducir la pubertad: administración pulsátil de GnRH, administración de gonadotropinas o de esteroides sexuales. La elección dependerá del diagnóstico, objetivos terapéuticos, disponibilidad y preferencias del paciente. No es recomendable iniciar el tratamiento antes de los 13 años de edad cronológica y 11 años de edad ósea en niñas y de los 14 años de edad cronológica y 12 años de edad ósea en los niños.

En varones, la forma más sencilla de inducir el desarrollo puberal es la administración de testosterona de acción prolongada (enantato o cipionato) por vía intramuscular. La dosis inicial es de 25-50 mg cada 4 semanas y se incrementa en 25-50 mg cada 6-12 meses para que, a lo largo de un periodo de 3-4 años, se alcance la dosis de sustitución de un adulto, que oscila entre 200-250 mg cada 14-21 días. Un inconveniente de esta terapia es que el volumen testicular no aumenta ni se induce la fertilidad. En los niños con HHP en los que

se desee incrementar el volumen testicular, la terapia intramuscular o subcutánea con gonadotropinas (FSH y LH) puede ser una alternativa. Una vez completado el desarrollo puberal, la terapia de mantenimiento en los varones se realiza, habitualmente, con testosterona. Aunque también puede administrarse por diferentes vías, las más utilizadas son: la intramuscular (200-250 mg de enantato de testosterona cada 14-21 días o 1000 mg de undecanoato de testosterona cada 2-3 meses) y la transdérmica (parches de testosterona)²⁸.

En las niñas, la inducción de la pubertad se realizará con estrógenos en dosis iniciales muy bajas. La vía transdérmica, con parches de composición matricial, es la más recomendada por su mayor biodisponibilidad, mejor tolerancia gastrointestinal y menor toxicidad hepatobiliar. La dosis inicial sería de 0,05-0,1 µg/kg, habitualmente 1/8 de parche de 25 µg que, de forma ideal, se aplicaría durante los primeros 6 meses. Posteriormente, las dosis se irían incrementando aproximadamente de forma semestral durante 3 años, hasta alcanzar la dosis diaria de sustitución estrogénica de una mujer adulta (alrededor de 50 µg/día de estradiol). Una vez alcanzado un correcto desarrollo mamario y uterino (útero en la ecografía de más de 35-40 mm, con línea endometrial visible) o bien si produce un sangrado menstrual o pequeños manchados, debe añadirse un progestágeno cíclico, preferentemente micronizado para favorecer su absorción (200 mg/día, antes de acostarse, entre los días 10 y 21 día de ciclo, en forma de cápsulas orales u óvulos vaginales) para la protección uterina y establecer ciclos menstruales regulares^{23,29}. Tras completar el desarrollo puberal, es necesario establecer una terapia sustitutiva a largo plazo. Para ello, podría seguirse con la misma pauta, pero, en la mayoría de los casos, suele administrarse una combinación continua o cíclica de estrógenos-progestágenos, habitualmente por vía oral o transdérmica.

Síndrome de ovario poliquístico

Introducción

El SOP es la causa más frecuente de hiperandrogenismo en adolescentes, que determina la aparición de pubarquia prematura, hirsutismo, acné y trastornos menstruales. Además, se acompaña de alteraciones metabólicas: hiperinsulinemia, resistencia a la insulina (RI), dislipidemia y obesidad; sin embargo, estas alteraciones no están incluidas en los criterios diagnósticos del síndrome.

Los primeros síntomas, el hiperandrogenismo y la anovulación crónica, se desarrollan durante la adolescencia³⁰. Su prevalencia es desconocida, y en un estudio realizado en adolescentes de 13-19 años se demuestra que el 4,3% cumplía los criterios de SOP³¹.

Etiopatogenia

La etiología es multifactorial y están implicados factores genéticos y ambientales intrauterinos (programación del desarrollo fetal) y extrauterinos (dieta, obesidad, vida sedentaria, toxinas y ciertos fármacos)^{30,32}.

Existe un fuerte componente de agregación familiar, estando afectados entre el 20-40% de los parientes de primer grado de mujeres con SOP³³. La secuenciación del genoma ha proporcionado nuevos conocimientos sobre su fisiopatología, identificándose al menos 15 polimorfismos de un solo nucleótido de riesgo en 11 loci (*THADA*, *LHCGR*, *FSHR*, *C9orf3*, *DENND1A*, *YAP1*, *RAB5B*, *INSR*, *TOX3*, *SUMO1P1* y *HMG2*)³⁴.

Fisiopatología

La fisiopatología del SOP es compleja, y se caracteriza por una alteración neuroendocrina (hipersecreción de LH), un trastorno metabólico (resistencia insulínica e hiperinsulinemia) y una disfunción de la esteroidogénesis y de la foliculogénesis ovárica (fig. 3).

Alteración neuroendocrina

Aunque no es obligatoria para el diagnóstico, una característica distintiva del SOP es la presencia de una secreción alterada de gonadotropinas (LH y FSH), que controlan la esteroidogénesis ovárica, la dinámica folicular y la ovulación. Es típico el aumento de los niveles circulantes de LH, el aumento de la relación LH/FSH y una mayor frecuencia y/o ampli-

tud de los pulsos de LH. Se cree que el hiperandrogenismo altera la capacidad de los esteroides sexuales para regular la secreción de GnRH/LH a través de la vía clásica de retroalimentación, perpetuando así la hipersecreción de LH.

Hiperinsulinismo/resistencia a la insulina

La RI y la hiperinsulinemia son hallazgos comunes en mujeres con SOP, independientemente de su grado de adiposidad, topografía de grasa corporal y niveles de andrógenos. El incremento de andrógenos se asocia con la disminución de los niveles de adiponectina, con la consiguiente disminución de la sensibilidad a la insulina, y compensatoriamente con incrementos de los niveles de insulina.

La insulina tiene un papel importante en el aumento de la producción androgénica, disminuyendo la síntesis hepática de SHBG (proteína transportadora de esteroides sexuales), aumentando los andrógenos libres circulantes, y puede conducir al incremento de andrógenos adiposos al aumentar la actividad aldo-ceto reductasa 1C3 (AKR1C3) en el tejido adiposo subcutáneo y estimular la esteroidogénesis de andrógenos ováricos^{32,35}.

Los mecanismos moleculares responsables de la RI en el SOP incluyen defectos en el posreceptor de la insulina, incremento de AGL y aumento de la secreción de citoquinas y andrógenos.

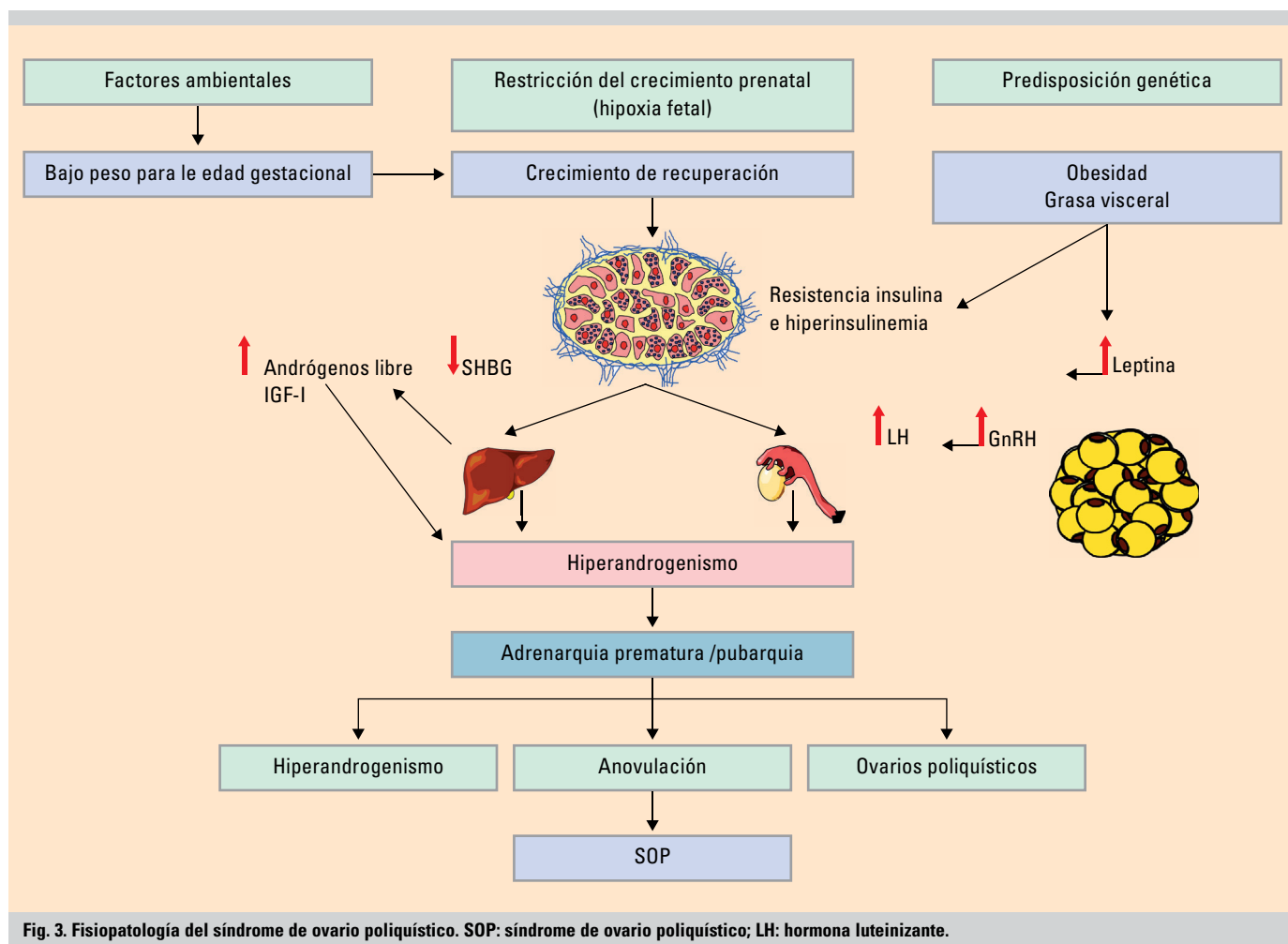


Fig. 3. Fisiopatología del síndrome de ovario poliquístico. SOP: síndrome de ovario poliquístico; LH: hormona luteinizante.

Fisiopatología ovárica primaria

En el SOP, el equilibrio entre los andrógenos, la hormona antimulleriana y la FSH está interrumpido, y conduce a la detención del desarrollo del folículo antral. El predominio de LH estimula las células de la teca para producir andrógenos, pero las concentraciones de FSH y la conversión de andrógenos a estradiol son insuficientes, lo que provoca la imposibilidad de seleccionar un folículo dominante y, por tanto, la anovulación crónica. El mayor crecimiento de pequeños folículos y principalmente la detención posterior del crecimiento conducen a la típica morfología poliquística^{32,36}.

Factores de riesgo

Son los siguientes:

1. Obesidad de inicio precoz asociada a RI.
2. Bajo peso al nacer asociado a una recuperación posnatal rápida y exagerada de peso.
3. Desarrollo de pubarquia precoz (aparición de vello pubiano antes de los ocho años), y/o pubertad adelantada e/y la hiperplasia suprarrenal congénita y otros trastornos virilizantes^{30,32}.

Criterios diagnósticos

En el último consenso internacional *The Endocrine Society Clinical Practice Guidelines*³ sugiere que el diagnóstico debe estar basado en la presencia de hipeandrogenismo clínico y/o bioquímico (descartando otras causas de hipeandrogenismo) y la presencia de irregularidades menstruales (oligomenorrea y/o sangrado uterino disfuncional persistentes a los dos años tras la menarquia, y/o amenorrea primaria/secundaria) (tabla 3).

Hiperandrogenismo

El hirsutismo clínico se define por la presencia de vello excesivo terminal en zonas andrógeno dependientes en mujeres, reflejando la interacción entre los andrógenos circulantes, la concentración local y la sensibilidad del folículo piloso a los mismos. La valoración se realiza con la escala de Ferriman-Gallwey modificada, si la puntuación total es de 8 a 15 define hirsutismo leve, y de 16 a 24 hirsutismo moderado. Hay que tener en cuenta que el hirsutismo leve puede estar relacionado con la etnia o factores familiares en lugar de con el hiperandrogenismo, pero si presentara irregularidades

menstruales, la probabilidad de que se deba a un hipeandrogenismo se incrementa. Hay que tener en cuenta que la magnitud del hirsutismo no se correlaciona con las concentraciones circulantes de andrógenos.

Anovulación

Los ciclos anovulatorios y las irregularidades menstruales son frecuentes en los primeros años tras la menarquia. El 85% de los ciclos son anovulatorios durante el primer año tras la menarquia, el 59% dentro del tercer año y el 25% en el sexto año. Los ciclos regulares (21-45 días) están establecidos en el tercer año tras la menarquia en aproximadamente el 95% de las adolescentes. La persistencia de oligomenorrea (ciclos menstruales de más de 45 días) y/o sangrado uterino disfuncional (ciclos cada menos de 21 días o sangrados excesivos) tras dos años desde la menarquia, amenorrea secundaria (ausencia de ciclos durante más de 3 meses) o amenorrea primaria en adolescentes con pubertad completa deben requerir la investigación del exceso de andrógenos.

Características clínicas asociadas no consideradas como criterios diagnósticos: acné y alopecia

Aunque el acné es un problema común en la adolescencia, generalmente es transitorio y puede no ser indicativo de hiperandrogenismo. El acné inflamatorio moderado o grave, especialmente si no responde a la terapia tópica, debe requerir la investigación del exceso de andrógenos. La alopecia es una entidad inusual en la adolescencia.

Prueba de imagen: ovario poliquístico

El ovario poliquístico en mujeres adultas incluye 12 o más folículos de 2-9 mm en al menos un ovario o un ovario mayor de 10 cc por ecografía transvaginal.

The Androgen Exces and PCOS Society sugiere que un volumen ovárico superior a 2DE para la media de la población sana y/o un aumento del volumen ovárico de 12 ml sería recomendable para el diagnóstico en adolescentes.

Obesidad e hiperinsulinismo

Aunque la RI y la obesidad se asocian comúnmente con SOP, no están necesariamente presentes y, por lo tanto, no son criterios diagnósticos.

Biomarcadores

Una alta proporción entre la testosterona total y la dihidrotestosterona (T/DHT) es más frecuente en pacientes con SOP y se asocia con un fenotipo metabólico adverso.

TABLA 3

Criterios diagnósticos de síndrome de ovario poliquístico

Criterios necesarios	Criterios adicionales*	Criterios no necesarios**	Situaciones necesarias
Oligomenorrea/irregularidades menstruales	Ovarios poliquísticos	Obesidad Acanthis <i>nigricans</i>	Deben haber pasado 2 años posmenarquia
Evidencia de hiperandrogenismo Clínico y/o bioquímico	Acné quístico grave	Resistencia a la insulina Hiperinsulinismo Biomarcadores	Descartar otras etiologías causantes de hiperandrogenismo

*Estos criterios a menudo se usan de acuerdo con los criterios necesarios, pero no deben usarse de manera independiente como características de diagnóstico. **Estos criterios se han asociado con síndrome de ovario poliquístico pero no son diagnósticos. Modificada de Ibáñez L, et al³².

Niveles elevados de hormona antimülleriana (marcador de desarrollo folicular, sintetizada en las células de la granulosa de los folículos ováricos) han sido un hallazgo constante en adultas; sin embargo, no se utiliza como criterio en adolescentes con SOP^{32,36}.

Diagnóstico

Para poder establecer el diagnóstico de SOP, es preciso excluir otras causas de exceso de andrógenos y amenorrea, siendo el diagnóstico diferencial más frecuente las formas no clásicas de hiperplasia suprarrenal. Otras patologías a tener en cuenta son el hipotiroidismo, la hiperprolactinemia, el tumor secretor de andrógenos, el síndrome de Cushing y la acromegalia, entre otros.

La evaluación inicial debe incluir las determinaciones de:

1. Prueba de embarazo en aquellas adolescentes sexualmente activas con amenorrea.
2. LH y FSH.
3. Testosterona total: se consideran como niveles elevados por encima de 55 ng/dl y su determinación debe realizarse por la mañana (8-10 a.m.) y en fase folicular.
4. Testosterona libre es el marcador más sensible del hiperandrogenismo.
5. Índice de andrógenos libre que presenta una buena correlación con los niveles de testosterona libre y se calcula: testosterona total nml/l / SHBG nmol/l x 100, considerándose normal un valor inferior a 5.
6. Dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS) y 17-hidroxiprogesterona (17-OHP), esta última debe ser medida a primera hora de la mañana, y valores a las 8 a.m. superiores a 200 ng/dl (6,0 nmol/l) son sugestivos de hiperplasia suprarrenal de presentación tardía, aunque también puede ser compatible con la ovulación reciente o el hiperandrogenismo tumoral.
7. Otras determinaciones: T4 libre y TSH, cortisol urinario, factor de crecimiento semejante a la insulina número 1 (IGF-1) y prolactina.
8. Ecografía pélvica: no es preciso la realización para el diagnóstico de SOP en la adolescente. Sin embargo, algunos autores recomiendan su realización ante una adolescente con síntomas anovulatorios e hiperandrogenismo, por ser de utilidad para descartar una patología subyacente, como los tumores secretores de andrógenos.
9. Si presenta obesidad, hay que valorar el perfil lipídico, función hepática, HbA1c y sobrecarga oral de glucosa para descartar alteraciones de la tolerancia a la glucosa o diabetes tipo 2^{30,32,37,38}.

Tratamiento

Actualmente, la *Food and Drug Administration* y la *European Medicines Agency* no han aprobado ningún tratamiento farmacológico para su uso en adolescentes con SOP; sin embargo, algunas intervenciones farmacológicas se han utilizado para controlar los síntomas. Las opciones de tratamiento deben individualizarse según la presentación, las necesidades y las preferencias de cada paciente, al mismo tiempo que se equilibran los posibles efectos secundarios.

Intervención de estilo de vida

La pérdida de peso y el aumento del ejercicio físico se recomiendan como la terapia de primera línea en las adolescentes con sobrepeso u obesidad. Ambas acciones disminuyen los niveles de andrógenos y normalizan los ciclos menstruales.

Medidas cosméticas

Comprenden la decoloración, la depilación, la electrolisis y el láser. Se recomienda este último como tratamiento de primera línea del hirsutismo y el único que ha demostrado eficacia en la eliminación del vello. Los estudios disponibles muestran que el diodo y la alexandrita ofrecen la mayor tasa de éxito.

Se dispone de un tratamiento tópico con clorhidrato de eflornitina (inhibidor de la enzima ornitina-decarboxilasa) implicada en la diferenciación y crecimiento del folículo piloso, observándose mejoría en las 4-8 semanas siguientes de su inicio, y reduciendo el vello facial en el 70% de las tratadas.

Anticonceptivos combinados orales

Son una primera opción terapéutica, ya que pueden abordar muchos de los síntomas del SOP, sobre todo para el tratamiento de cualquier patrón de irregularidad menstrual, hirsutismo y acné. La combinación de etinilestradiol (EE) y progesterona suprime la producción ovárica de andrógenos, incrementa los niveles de SHBG y disminuye las concentraciones de testosterona libre, así como la progesterona evita la hiperplasia endometrial. En mujeres adultas se utilizan tres tipos de progestágenos: desogestrel, drospirenona y acetato de ciproterona. Con respecto a la recomendación de formulaciones en adolescentes, no existen estudios que recomienden una específica.

Antiandrógenos

Reducen significativamente el hirsutismo en comparación con el placebo y normalizan los ciclos menstruales. Espironolactona es el más utilizado, debido a su disponibilidad y perfil de seguridad, se inicia con una dosis de 25 mg/día y se aumenta gradualmente hasta los 200 mg/día. En adolescentes sexualmente activos, los antiandrógenos solo deben usarse cuando se aseguren las medidas anticonceptivas adecuadas, para evitar la virilización incompleta de los fetos masculinos^{32,37,38}. Ganie et al³⁹ encontraron que la combinación de metformina y espironolactona era superior a cualquiera de los fármacos por sí solos, para mejorar la irregularidad menstrual, el hirsutismo, los niveles séricos de andrógenos y la RI.

Metformina

Es una biguanida que actúa disminuyendo la producción hepática de glucosa, incrementando la sensibilidad a la insulina y produciendo mayor captación periférica de glucosa mediada por la insulina. Se recomienda en mujeres con SOP, con diabetes tipo 2 o IHC que no mejoran tras cambios en el estilo de vida. Un metaanálisis reciente en adolescentes observa que metformina y los anticonceptivos combinados orales tienen beneficios en el IMC, los TG y el colesterol HDL. Además, metformina mejora la glucemia y los anticonceptivos

vos orales combinados mejoran las irregularidades menstruales y el acné.

Concluyendo, es importante detectar a las pacientes de riesgo para el desarrollo de SOP y establecer medidas preventivas como la dieta y el ejercicio físico regular^{30,32,37,38}.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Epidemiología
- ✓ Artículo de revisión
- ✓ Guía de práctica clínica

1. Lifshitz F, Lifshitz JZ. Globesity: the root causes of the obesity epidemic in the USA and now worldwide. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2014;12(1):17-34.
2. Encuesta Nacional de Salud 2011-2012. Instituto Nacional de Estadística. 2013. Disponible en: <http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2011.htm> [Consultado 16 enero 2017].
3. ●● Martos-Moreno GA, Argente J. Paediatric obesities: from childhood to adolescence. *An Pediatr. (Barc).* 2011;75:63.e1-63.e23.
4. Klish WJ. Comorbidities and complications of obesity in children and adolescents? http://uptodate.m-hnije.csinet.es/contents/comorbidities-and-complications-of-obesity-in-children-and-adolescents?source=search_result&search=obesidad&selectedTitle=7-150 [Consultado 20 julio 2017].
5. Gettys FK, Jackson JB, Frick SL. Obesity in pediatric orthopaedics. *Orthop Clin North Am.* 2011;42(1):95-105.
6. ●● Barlow SE, Expert Committee. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics.* 2007;120 Suppl 4:S164.
7. ●● Grupo de trabajo de la guía sobre la prevención y el tratamiento de la obesidad infantojuvenil. Centro Cochrane Iberoamericano, coordinador. Guía de práctica clínica sobre la prevención y el tratamiento de la obesidad infantojuvenil. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agència d' Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques; 2009. Guía de práctica clínica: AATRM N° 2007/25 (actualizada en 2013).
8. Klish WJ. Clinical evaluation of the obese child and adolescent. Disponible en URL: http://uptodate.m-hnije.csinet.es/contents/clinical-evaluation-of-the-obese-child-and-adolescent?source=search_result&search=obesidad&selectedTitle=3-150 [Consultado 20 julio 2017].
9. ● Estrada E, Eneli I, Hampel S, Mietus-Snyder M, Mirza N, Rhodes E, et al; Children's Hospital Association. Children's Hospital Association consensus statements for comorbidities of childhood obesity. *Child Obes.* 2014;10(4):304-17.
10. ● American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2017. *Diabetes Care.* 2017;40 Suppl 1.
11. Denia Lafuente M. Tratamiento cognitivo conductual de la obesidad. *Trastornos de la conducta alimentaria.* 2011;14:1490-504.
12. Steinbeck K. Childhood obesity. Treatment options. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005;19:455-69.
13. Epstein LH, Wing RR, Valoski A. Childhood obesity. *Pediatr Clin North Am.* 1985;32(2):363-79.
14. Kaplowitz P. Is there a role for metformin in the treatment of childhood obesity? *Pediatrics.* 2017;140(1):e20171205.
15. Thakkar RK, Michalsky MP. Update on bariatric surgery in adolescence. *Curr Opin Pediatr.* 2015;27(3):370-6.
16. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Töppari 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;668-93.
17. Pozo J, Márquez M, Muñoz MT. Pubertad precoz y retraso puberal. *Adolescere.* 2017;23-49.
18. Ojeda SR, Dubay C, Lomniczi A, Kaidar G, Matagne V, Sandau US, et al. Gene networks and the neuroendocrine regulation of puberty. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;324:3-11.
19. ● Palmer MR, Dunkel R. Delayed puberty. *N Engl J Med.* 2012;366:443-53.
20. ● Villanueva C, Argente J. Pathology or normal variant: what constitutes a delay in puberty? *Horm Res Paediatr.* 2014;82:213-21.
21. ● Dye A, Nelson G, Díaz-Thomas A. Delayed puberty. *Pediatr Ann.* 2018;47:e16-22.
22. Davis SM, Rogol AD, Ross JL. Testis development and fertility potential in boys with Klinefelter syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015;44:843-65.
23. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol.* 2017;177:G1-G70.
24. ●● Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, de Roux N, Dodé C, Dunkel L, et al. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism-pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11:547-64.
25. ●● Topaloglu AK. Update on the genetics of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2017;30:9:113-22.
26. Pozo J, Argente J. Delayed puberty in chronic illness. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2002;16:73-90.
27. Harrington J, Palmert MR. Clinical review: Distinguishing constitutional delay of growth and puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism: critical appraisal of available diagnostic tests. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:3056-67.
28. Howard S, Dunkel L. Sex steroid and gonadotropin treatment in male delayed puberty. *Endocr Dev.* 2016;29:185-97.
29. Rastrelli G, Vignozzi L, Maggi M. Different medications for hypogonadotropic hypogonadism. *Endocr Dev.* 2016;30:60-78.
30. ● Muñoz MT. Síndrome de ovario poliquístico (SOP). *Adolescere.* 2016;IV(2):20-3.
31. Gambineri A, Fanelli F, Prontera O, Repaci A, Di Damazi G, Zanotti L. Prevalence of hyperandrogenic states in late adolescent and young women: epidemiological survey on Italian high-school students. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:1641-50.
32. ●● Ibáñez L, Oberfield S, Witchel S, Auchus R, Chang R, Codner E, et al. An international consortium update: pathophysiology, diagnosis, and treatment of polycystic ovarian syndrome in adolescence. *Horm Res Paediatr.* 2017;88(6):371-95.
33. Concha C, Sir PT, Recabarren SE, Pérez B. Epigenética del síndrome de ovario poliquístico. *Rev Med Chil.* 2017;145(7):907-15.
34. Jones M, Brower M, Xu N, Cui J, Mengesha E, Chen Y, et al. Systems genetics reveals the functional context of PCOS loci and identifies genetic and molecular mechanisms of disease heterogeneity. *PLOS Genetics.* 2015;11(8):e1005455.
35. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocrine Reviews.* 2012;33(6):981-1030.
36. Franks S, Stark J, Hardy K. Follicle dynamics and anovulation in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2008;14:367-78.
37. ● Rosenfield, R. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *PEDIATRICS.* 2015;136(6):1154-65.
38. ●● Kamboj M, Bonny A. Polycystic ovary syndrome in adolescence: diagnostic and therapeutic strategies. *Translational Pediatrics.* 2017;6(4):48-55.
39. Ganie MA, Khurana ML, Nisar S, Shah P, Shah Z, Kulshrestha B, et al. Improved efficacy of low-dose spironolactone and metformin combination than either drug alone in the management of women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a six-month, open-label randomized study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:3599-607.