
ACTUALIZACION

Retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad

Constitutional delay of growth and puberty

Dr.: Juan Pablo Hayes Dorado*

Introducción

El retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad (RCCP) es una condición caracterizada por baja estatura y maduración esquelética retrasada, en niños sanos.

La pubertad constituye un estadio del desarrollo caracterizado por cambios anatómicos, fisiológicos y psicológicos, representando una fase preparatoria para la reproducción; el RCCP es una variación del inicio y tiempo del desarrollo puberal, sin una anomalía endocrina definida. Se considera al RCCP una variante del desarrollo normal, acompañada de antecedentes familiares de esa condición.^{1,2}

Es motivo frecuente de referencia al endocrinólogo pediátrico y cuya prevalencia es del 5% aproximadamente a los 14 años de edad.

Etiología

No se conocen las causas del RCCP; se han mencionado como factores etiológicos, la nutrición subóptima en los primeros meses de vida, determinados factores genéticos y alteraciones en el eje GH-IGF1.⁴

Los niños con RCCP frecuentemente presentan un biotipo longilíneo, por lo que se ha relacionado a la leptina con esta condición; la deficiencia de leptina causada por mutaciones del gen que la codifica

provoca obesidad severa de inicio precoz, hipogonadismo, retraso del desarrollo y anormalidades del sistema inmune; se ha observado una variante del gen de la leptina en un niño de hábito longilíneo y RCCP, al igual que en su madre, también con biotipo longilíneo y antecedente de pubertad retrasada. Por otro lado se ha evidenciado que las mutaciones en las regiones codificadoras de FGFR1 (receptor del factor de crecimiento fibroblástico 1), GnRHR (gen del receptor de GnRH), TAC3 (neuroquinina B) y TAC3R (receptor de TAC3) no se asocian al RCCP⁵.

Fisiopatología

Se han implicado en la regulación de la secreción de GnRH, la ghrelina con efectos inhibitorios y la leptina, con efectos facilitadores; en niños con RCCP, generalmente las concentraciones de ghrelina son elevadas y las de leptina se encuentran disminuidas. La leptina incrementa el 50% sus niveles antes del inicio de la pubertad en niños sanos, para retornar posteriormente a valores basales, por lo que esta hormona se ha asociado al inicio puberal; es probable que por esta razón los niños obesos (con niveles circulatorios elevados de leptina) presenten frecuentemente pubertad adelantada. Por otro lado, la leptina estimula la secreción hipofisaria de LH y FSH, además de participar en la esteroidogénesis

* Médico pediatra. Departamento de Pediatría. Hospital Santa Cruz. C. P. S.

gonadal. Finalmente, la leptina se ha asociado en forma inversa con la ghrelina, la cual a su vez se ha relacionado en forma negativa con el índice de masa corporal; ambas hormonas (leptina y ghrelina) presentan efectos metabólicos opuestos.²

La ghrelina es una hormona gastrointestinal importante que mantiene la homeostasis energética, mediante señales neuroendocrinas desde el estómago hasta el cerebro; se reportó que defectos en las propiedades de esta hormona (secretagogo de GH y orexígeno) se asocian al RCCP; sin embargo en estudios recientes no se han evidenciado diferencias en los niveles de ghrelina al comparar niños con RCCP y niños con crecimiento normal.⁴

Manifestaciones clínicas

El RCCP se caracteriza por la desaceleración del crecimiento en los primeros años de vida, posterior normalización de la velocidad de crecimiento e inicio tardío de la pubertad; es una imagen en espejo del adelanto constitucional del crecimiento, caracterizado por la aceleración del crecimiento desde el nacimiento, alcanzando el percentil más alto a los dos a cuatro años de edad, normalizándose después la velocidad de crecimiento hasta la pubertad, la cual frecuentemente inicia en forma temprana.⁶

Se ha evidenciado que la velocidad de crecimiento en los niños que presentan RCCP antes del inicio de la pubertad, es menor que la observada en la población pediátrica general, por lo que se sugiere que la evaluación de los niños con RCCP debe realizarse con tablas específicas para ellos.⁷

En general, los niños con RCCP son delgados. Asimismo el RCCP se ha relacionado con problemas psicológicos y educacionales, además de retraso en su integración psicosocial en la sociedad.⁸

Por otro lado, los niños con diagnóstico presuntivo de RCCP presentan una elevada sensibilidad a la insulina, la cual probablemente se relacione con el tiempo de inicio de pubertad; esta condición representaría

una ventaja al asociarse con un menor riesgo de síndrome metabólico y malignidad en años ulteriores.⁹

Diagnóstico

El RCCP es una variante del crecimiento normal, no un proceso patológico; se diagnostica con mayor frecuencia en niños que en niñas; la edad ósea está retrasada, pero no es concluyente; por otro lado no existe un examen específico de laboratorio para diagnosticar RCCP.⁷

La edad ósea es una medida de desarrollo y de madurez fisiológica; representa mejor que la edad cronológica el cuánto el individuo ha progresado hacia la madurez total; la evaluación de la madurez esquelética juega un rol importante en la confirmación del diagnóstico de RCCP y en la interpretación de los exámenes hormonales durante la pubertad; sin embargo, en cuanto a la predicción de la talla final adulta, basada en la edad ósea, se ha descrito que la predicción es más exacta en niños “normales”, no siendo aplicable en aquellos que presentan enfermedades óseas o endocrinas que afectan el crecimiento.¹⁰

Diagnóstico diferencial

La diferenciación entre el RCCP y el hipogonadismo hipogonadotrópico no es posible determinando exclusivamente los niveles basales de testosterona y gonadotropinas, por lo que se deben realizar pruebas de estímulo, con GnRH o HCG; sin embargo ninguna de estas pruebas presenta una sensibilidad y una especificidad del 100 % en diferenciar el RCCP y el hipogonadismo hipogonadotrópico.³

Tratamiento

En general los cuidados rutinarios en los pacientes con RCCP consisten en la observación y controles periódicos; los andrógenos, la hormona de crecimiento y los inhibidores de la aromatasa pueden ser utilizados para acelerar el crecimiento y el desarrollo puberal en estos niños, potencialmente mejoran-

do su talla final adulta; sin embargo, ninguno de estos medicamentos actúa sobre la causa del RCCP.¹

En términos generales los niños con RCCP no requieren tratamiento hormonal; hay evidencias respecto a la eficacia y seguridad de la terapia con dosis bajas de testosterona en determinados pacientes, la cual se ha asociado con la satisfacción de los niños tratados; respecto a la indicación de otros medicamentos, no existe suficiente evidencia para la indicación rutinaria de somatotropina o inhibidores de la aromatasas.⁸

Con la terapia con andrógenos se promueve el crecimiento lineal de los pacientes, el desarrollo de las características sexuales secundarias, a nivel psicosocial los niños se sienten mejor al verse con características semejantes a las de sus compañeros, además de mejorar el rendimiento atlético en las competiciones; este tratamiento consiste en la administración de ésteres de acción prolongada de testosterona (enantato o cipionato), porque las otras presentaciones como los parches transdérmicos y los geles de testosterona son utilizados para reemplazos hormonales a dosis de adultos. En general, la dosis de testosterona en niños es escalonada, hasta alcanzar la dosis más pequeña utilizada en adultos; los efectos secundarios descritos con mayor frecuencia son piel grasa y acné.¹¹

Respecto a los inhibidores de la aromatasas, éstos son fármacos que bloquean la aromatasas, enzima que convierte los andrógenos a estrógenos; la tercera generación de estos compuestos presenta una mayor potencia inhibitoria con menos efectos secundarios; se absorben muy bien por vía oral y presentan una vida media prolongada, por lo que se los administra una vez al día. Al inhibir la producción de estrógenos se puede aumentar la talla final adulta en las condiciones en las que está comprometida, ya que los estrógenos juegan un rol importante en la maduración ósea y cierre de los cartílagos de crecimiento, en ambos sexos. Los inhibidores de la aromatasas se han indicado en el RCCP; la terapia es segura, sin embargo no

está aprobado el uso de estos medicamentos en forma rutinaria.¹²

Al comparar la eficacia del tratamiento con letrozol, 2.5 mg al día respecto a la terapia con oxandrolona, 2.5 mg al día, en niños de 12 a 14 años de edad, se observó que la talla final adulta es mayor en los pacientes que recibieron letrozol.¹³

Por otro lado, se ha evaluado la morfología de los cuerpos vertebrales, dimensiones y los discos intervertebrales, mediante resonancia nuclear magnética, en niños con RCCP tratados con letrozol y dosis bajas de testosterona, por un año, durante la fase prepuberal; concluyéndose que la terapia con este fármaco puede alterar el crecimiento de los cuerpos vertebrales, por lo que debe ser vigilado en los pacientes.¹⁴

Conclusión

Los niños con RCCP presentan retraso del crecimiento longitudinal, retraso en la maduración ósea, en el desarrollo sexual y antecedentes familiares consistentes con el cuadro clínico; con el desarrollo de la pubertad (sucede con un retraso de dos a cuatro años con respecto a la media de la población) se produce el estirón puberal y alcanzan la talla adulta a una edad tardía, que se encuentra, en la mayoría de los casos, dentro de límites normales. En general, no requieren tratamiento hormonal; se los debe controlar periódicamente.

Referencias

1. Han J, Damaso M, Welch S, Balagopal P, Hossai J, Mauras N. Effects on growth hormone and nutritional therapy in boys with constitutional growth delay. *J Pediatr* 2011;158:427-32.
2. El-Eshmawy M, Abdel Aal A, El Hawary A. Association of ghrelin and leptin with reproductive hormones in constitutional delay of growth and puberty. *Reprod Biol Endocrinol* 2010;8:153.
3. Dunkel L. Update on the role of aromatase inhibitors in growth disorders. *Horm Res* 2009;71:57-63.
4. Sen T, Göksen D, Darcan S, Coker M. Ghrelin levels in children with constitutional delay of

- growth and puberty. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2010;2:117-21.
5. Murray P, Read A, Banerjee I, Whatmore A, Pritchard L, Davies R et al. Reduced appetite and body mass index with delayed puberty in a mother and son. *Eur J Endocrinol* 2011;164:521-7.
 6. Papadimitriou A, Nicolaidou P, Fretzayas A, Chrousos G. Constitutional advancement of growth. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:453s-54s.
 7. Butenandt O, Kunze D. Growth velocity in constitutional delay of growth and development. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010;23:19-25.
 8. Ambler G. Androgen therapy for delayed male puberty. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009;16:232-9.
 9. Wilson D, Hofman P, Miles H, Sato T, Billett N, Robinson E et al. Enhanced insulin sensitivity in prepubertal children with constitutional delay of growth and development. *J Pediatr* 2010;156:308-12.
 10. Spadoni G, Cianfarani S. Bone age assessment in the workup of children with endocrine disorders. *Horm Res Paediatr* 2010;73:2-5.
 11. Rogol A, Tartaglia N. Considerations for androgen therapy in children and adolescents with Klinefelter syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev* 2010;8:145s-50s.
 12. Eyal O, Naugolny L, Weintrob N. The use of aromatase inhibitors in children. *Harefuah* 2009;148:825-30.
 13. Salehpour S, Alipour P, Razzaghy M, Ardeshirpour L, Shamshiri A, Monfared M et al. A double blind, placebo controlled comparison of letrozole to oxandrolone effects upon growth and puberty of children with constitutional delay of puberty and idiopathic short stature. *Horm Res Paediatr* 2010;74:428-35.
 14. Hero M, Toiviainen S, Wickman S, Mäkitie O, Dunkel L. Vertebral morphology in aromatase inhibitor treated males with idiopathic short stature or constitutional delay of puberty. *J Bone Miner Res* 2010;25:1536-43.