

Tratamiento con testosterona en la pubertad diferida: Estudio longitudinal en relación a un grupo control

D. Llop Viñolas, B. Vizmanos Lamotte, A. Aresté Pitzzalis, J.L. Soler Pérez, C. Martí-Henneberg

Resumen. *Objetivo.* La pubertad diferida es una situación clínica muy frecuente que afecta a un gran número de adolescentes. Analizamos los efectos que el tratamiento con testosterona produce sobre ella, al inducir el inicio de la pubertad y atenuar los efectos psicológicos que ésta produce.

Métodos. Realizamos un estudio longitudinal en un grupo de 32 niños entre los 14 y los 19 años. Se constituyó un grupo control (n = 17) y un grupo (n = 15) al que se administró enantato de testosterona depot 50mg/mes durante un período de 6 meses. Ninguno de los dos grupos había iniciado su pubertad o lo había hecho de forma insuficiente para su edad.

Resultados. En relación al grupo control, el grupo de niños tratados desarrolla una velocidad de crecimiento superior durante el primer año de observación $6,97 \pm 1,76$ (cm/año) vs $9,07 \pm 1,11$ (cm/año) respectivamente ($p < 0,0001$); aumenta a su vez más el área muscular del brazo ($p < 0,005$); cambia el estadio puberal G más rápidamente; pero presenta una evolución del volumen testicular paralela (p NS). A los 19 años de edad no se observa diferencia significativa entre los dos grupos en ningún parámetro clínico.

Conclusiones. El tratamiento con testosterona a la dosis empleada provoca una respuesta significativa que pone de manifiesto el inicio de la pubertad, pero no frena la maduración hipotálamo-hipofisaria que se produce en la pubertad normal, permitiendo una evolución testicular normal. No manifiestan ningún efecto a largo plazo. Es, por tanto, un tratamiento eficaz en la pubertad diferida.

An Esp Pediatr 1999;51:346-352.

Palabras clave: Adolescentes. Pubertad diferida. Retraso constitucional niños. Talla final. Tratamiento testosterona.

TESTOSTERONE TREATMENT OF DELAYED PUBERTY: A LONGITUDINAL STUDY IN RELATION TO A CONTROL GROUP

Abstract. *Objective:* Delayed puberty is a very common clinical situation that affects a great number of adolescents. We analyzed the effects that testosterone therapy produces in this situation, including the start of puberty and, therefore, lessening the psychological effects that this delay causes.

Patients and methods: We carried out a longitudinal study, in which we followed the growth and maturation of 32 boys from the age of 14 to 19 years. The sample was divided into a control group (n = 17) and a treatment group (n = 15). The treatment group received 50 mg/month of

testosterone enantate depot during 6 months. None of the subjects, neither in the control group nor in the treatment group, had started puberty or if so, they had started it in an insufficient way for their age.

Results: The boys treated with testosterone developed a greater growth velocity compared to the control group during the first year of observation (9.07 ± 1.11 cm/year vs 6.9 ± 1.76 , respectively, $p < 0.0001$). They had a higher increment in the muscular area of the arm ($p < 0.005$) and pubertal stage G changes occurred more quickly. On the other hand, the growth of the testicular volume was similar in both groups. At 19 years of age, no significant difference between the groups was observed in any of the clinical parameters studied.

Conclusions: Treatment with testosterone at the dose used promotes a significant response that leads to the start of puberty, but without stopping the maturation of the hypothalamic-pituitary axis that is produced in normal puberty, allowing a normal testicular evolution. The treatment does not show any long-term effects. It is, therefore, an effective treatment of delayed puberty.

Key words: Adolescents. Delayed puberty. Constitutional delay. Boys. Final height. Testosterone treatment.

Introducción

La edad de inicio puberal varía de unos niños a otros. Influyen en ello factores genéticos, socioeconómicos, nutricionales y el estado de salud.

En algunos niños se produce una pubertad diferida (PD), sin que éste se deba probablemente a ninguna patología⁽¹⁻³⁾. Las causas de este enlentecimiento se consideran una variación de la normalidad. En otros casos, debe realizarse el diagnóstico diferencial con un déficit aislado de gonadotrofinas, un déficit de la hormona de crecimiento con o sin otros déficit hipofisarios asociados y con el hipogonadismo primario⁽⁴⁾.

En el inicio puberal se producen una serie de cambios en el eje hipotálamo hipofisario^(5,6), que se caracterizan por un aumento de la secreción pulsátil de FSH/LH, seguido de un aumento de los niveles plasmáticos de testosterona, que a su vez provocan un incremento en la concentración plasmática de la GH y del factor de crecimiento similar a la insulina tipo I o "insuline like growth factor" (IGF-I)^(7,8).

En los niños con pubertad diferida, se produce un retraso en el inicio del aumento de la secreción de gonadotrofinas, que posteriormente evolucionan de forma paralela a la pubertad normal y alcanzan unos valores adultos normales⁽⁹⁾. Los niños con retraso puberal presentan, además, un nivel bajo de la secreción nocturna de GH⁽⁹⁻¹³⁾ -que también se observa en niños prepuberales y en niños con anorquia-. Muchos niños con pubertad

Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Sant Joan. Reus. Universidad Rovira i Virgili

Correspondencia: Dr. Carlos Martí-Henneberg. Unidad de Pediatría. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad Rovira i Virgili. C/ Sant Llorenç 21. 43201. Reus (Tarragona).

Recibido: Enero 1999

Aceptado: Septiembre 1999

diferida presentan un déficit de hormona del crecimiento (GH) cuando ésta se analiza mediante los tests estándar, aunque la concentración de dicha hormona se normaliza posteriormente con la pubertad espontánea o después del tratamiento con testosterona.

Son múltiples los estudios que demuestran que el tratamiento con testosterona produce un aumento del pico de GH y del IGF-1 plasmático, pero este aumento se observa sólo en aquellos niños GH suficientes⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. El mecanismo por el que se produce este fenómeno parece ser debido al aumento producido en la secreción hipotalámica de GHRH por la testosterona. Este incremento no se produciría si administramos dihidrotestosterona⁽¹⁷⁾.

El tratamiento con testosterona puede, pues, realizarse en aquellos niños con pubertad diferida, en los que la talla baja o su inmadurez sexual se asocia a problemas psicológicos y son múltiples las formas de tratamiento propuestas. Se han realizado estudios para conocer los efectos de la utilización de testosterona a diferentes dosis⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Algunos demuestran que la utilización de testosterona⁽⁴⁾ u oxandrolona⁽²¹⁻²⁴⁾ a pequeñas dosis puede acelerar el pico de crecimiento puberal sin alterar la talla final. Sin embargo, su utilización a dosis elevadas sí parece tener un efecto negativo en el pronóstico de talla. Existen trabajos en los que se analiza el efecto a largo y corto plazo del tratamiento de la pubertad diferida con GH⁽¹²⁾. Este tratamiento, considerando su coste, la necesidad de inyecciones diarias y la pobre mejora en la talla final, no parece tener muchas ventajas. Esta situación clínica (PD) sería la base fundamental del tan discutido diagnóstico de déficit transitorio de GH⁽¹¹⁾.

Objetivo

Nosotros hemos realizado tratamiento con bajas dosis de testosterona en un grupo muy homogéneo de niños con PD y, una vez alcanzada la talla final, hemos querido analizar su forma de realizar el pico de crecimiento, la talla final conseguida, las características de su composición corporal, la evolución de su maduración testicular y caracteres sexuales secundarios, así como la maduración ósea; y lo hemos comparado con otro grupo también muy homogéneo, de características similares al inicio de la observación, pero que no recibió ningún tipo de tratamiento.

Material y métodos

Niños con pubertad diferida

Se realizó un estudio longitudinal con 32 niños seguidos en la consulta de endocrinología pediátrica entre los años 1987 y 1998.

Se escogieron niños con pubertad diferida, que no habían iniciado su pubertad a la edad de 14 años o lo habían hecho de forma insuficiente para la edad. Fueron seguidos hasta el momento en que presentaban una velocidad de crecimiento ≤ 2 cm/año, epífisis fusionadas y caracteres sexuales secundarios adultos.

Se excluyeron niños con evidencia de enfermedades crónicas o endocrinopatías, y los que se habían sometido a tratamientos

Tabla I Características iniciales de ambos grupos

	Grupo control (n=15)	Grupo tto. (n=17)	p
Edad inicio	14,02 ± 0,1	14,06 ± 0,24	NS
Peso (kg)	46,15 ± 8,05	41,09 ± 8,17	NS
Talla (cm)	151,8 ± 5,72	149,11 ± 4,46	NS
Talla madre (cm)	156,3 ± 4,82	155,84 ± 5,62	NS
Talla padre (cm)	173,0 ± 9,02	170,2 ± 9,85	NS
Edad ósea		12,87 ± 1,02	—
Vol. testicular (ml)	4,12 ± 1,22	4,15 ± 1,11	NS
Vel. crecim. (13-14años) (cm/año)	4,72 ± 0,99	4,67 ± 1,72	NS
G (estadio puberal)	G1 31,2% G2 68,8%	G1 33,3% G2 66,7%	
BMI	12,2 ± 0,85	12,2 ± 0,85	NS

*Los valores representan la media ± desviación estándar
NS no estadísticamente significativo.*

hormonales previos.

Se constituyeron dos grupos: un grupo control (n=17) con inicio puberal a los 14 años de edad de forma espontánea, y un grupo (n=15) a los que se realizó tratamiento con testosterona depot (50 mg/mes) durante un período de 6 meses. Las características del grupo al inicio del tratamiento fueron las siguientes: estadio puberal de Tanner en el momento de inicio G1 o G2, retraso de la edad ósea con respecto a la edad cronológica y un volumen testicular < 5,0 ml.

Las características de ambos grupos se muestran en la tabla I.

Se procedió al cálculo de las "standard deviation score" basado en las referencias inglesas⁽²⁵⁾.

Método auxológico

En el momento de inicio del estudio se realizaron una serie de mediciones clínicas: el peso (kg) se determinó sin ropa ni zapatos con una balanza estándar; la talla (cm) se analizó mediante un estadiómetro y se valoró la talla del padre y la talla de la madre, a partir de las que se calculó la "midparental height" (talla madre + talla padre/2) y la "target genetic height" (midparental height + 6,5cm) que representa el rango de talla que alcanzarán el 95% de los hijos de la pareja. También se valoró el perímetro del brazo mediante una cinta métrica inextensible; los pliegues subcutáneos tricípital, bicipital, subescapular y supra-ilíaco mediante un calibrador de pliegues cutáneos (Holtain Skinfold Caliper) según las normas establecidas⁽²⁶⁾. Analizamos el índice del volumen testicular⁽²⁷⁾ y el estadio puberal G según los estándares de Tanner y Whitehouse⁽²⁸⁾.

A partir de estas medidas antropométricas se calculó: el índice de masa corporal o BMI (peso (kg)/talla(m)²) y el área muscular del brazo ⁽²⁹⁾ según la fórmula (AM=perímetro del brazo*10- π *pliegue tricípital)²/4* π).

En el grupo de niños tratados se estudió además la madura-

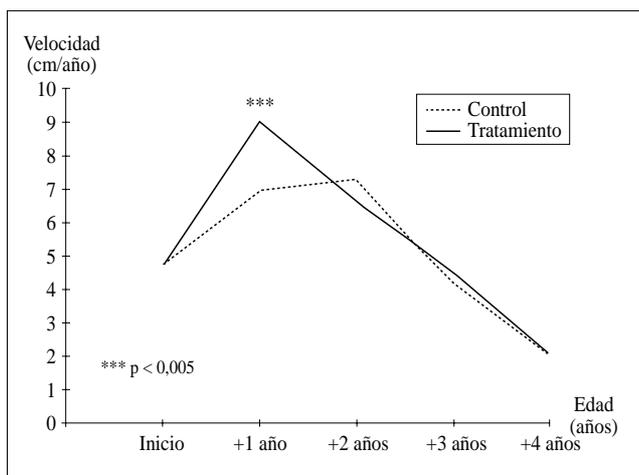


Figura 1. Efecto del tratamiento con testosterona en la velocidad de crecimiento.

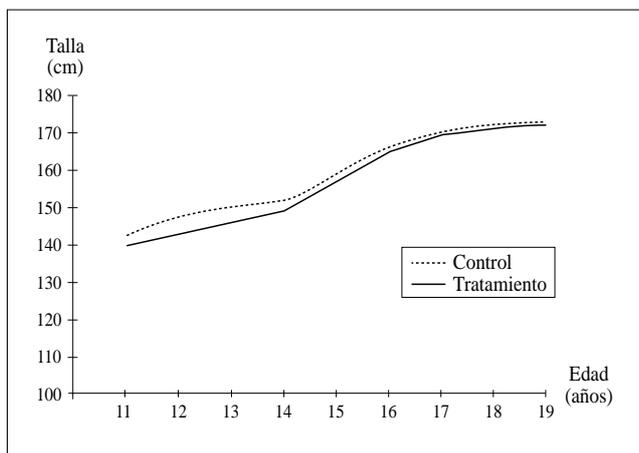


Figura 2. Evolución de la talla en el grupo tratado y en el grupo control. No observamos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

ción ósea según Manuel Hernández et al.⁽³⁰⁾.

Método estadístico

Los resultados se expresan como la media±desviación estándar.

Todos los análisis estadísticos se realizaron mediante el programa SPSS. Para estudios comparativos entre ambos grupos se realizaron T-test. Valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Resultados

Uno de los efectos del tratamiento con testosterona (Fig. 1), es el rápido incremento que se produce en la velocidad de crecimiento durante el año posterior al inicio del tratamiento que pasa de $4,67 \pm 1,72$ cm/año a $9,07 \pm 1,11$ cm/año en el grupo tratado y de $4,72 \pm 0,99$ cm/año a $6,97 \pm 1,76$ cm/año en el grupo con-

Tabla II Velocidad de crecimiento en ambos grupos

	Grupo control	Grupo tto.	p
Inicio	4,72 ± 1,22	4,67 ± 1,22	NS
A1 año	6,97 ± 1,76	9,07 ± 1,11	$p < 0,0001$
A los 2 años	7,31 ± 1,42	6,67 ± 1,93	NS
A los 3 años	4,22 ± 1,24	4,57 ± 3,3	NS
A los 4 años	2,04 ± 0,67	2,07 ± 0,5	NS

Resultados expresados en media ± desviación estándar
NS no estadísticamente significativo

Tabla III Talla final "midparental height" y "target genetic height"

	Grupo control	Grupo tto.	p
Talla final	172,98 ± 4,4	172,11 ± 3,94	NS
Midparental height	164,17 ± 4,03	162,5 ± 5,6	NS
Target genetic height	170,6 ± 4,03	169,1 ± 5,6	NS

Resultados expresados en media ± desviación estándar
NS no estadísticamente significativo

trol ($p < 0,0001$). Durante el segundo año después del inicio del tratamiento no se producen diferencias significativas entre ambos grupos (Tabla II).

Por lo que se refiere a relación de la talla con los valores de referencia del estudio inglés a la edad de 14 años la talla de referencia era de $161,6 \pm 7,9$ DE situándose $-1,24$ SDS y $-1,58$ SDS el grupo control y el grupo tratado respectivamente; a la edad de 14 años y 6 meses la talla de referencia era de $165,4 \pm 7,6$ DE, edad en que el grupo tratado finalizó su tratamiento y situándose su talla en este momento en $-1,46$ SDS.

La talla final alcanzada por ambos grupos a la edad de 19 años, no muestra diferencias estadísticamente significativas (Fig. 2) y su relación con la "midparental height" y "target genetic height" se muestra en la tabla III. Entre la talla final y la "target genetic height" no se establecen diferencias estadísticamente significativas ($p=NS$), por lo que ambos grupos alcanzarían la talla final que se podía esperar de acuerdo con su potencial genético. Por lo que se refiere a la "midparental height" observamos que en ambos grupos la talla final es mayor que la talla media de sus progenitores ($p < 0,0001$). La talla final de referencia a la edad de 18 años de edad era de $178,1 \pm 5,7$ DE, encontrándose en el grupo control a $-1,16$ SDS y en el grupo tratado a $-1,03$ SDS en relación a las referencias inglesas.

La maduración ósea también aumenta durante el tratamiento con testosterona (Tabla IV). Tras 6 meses de tratamiento la edad ósea es de $13,21 \pm 0,93$ años y el retraso respecto la edad

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

Incremento de la edad ósea	
A los 6 meses	0,37 ± 0,2
Al año	0,85 ± 0,35

Tabla VI Evolución del índice de masa corporal con la edad

	Grupo control	Grupo tratamiento	p
Inicio	19,91 ± 2,58	18,47 ± 2,81	NS
Al año	20,7 ± 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

Los resultados se expresan como las medias ± desviación estándar.

cronológica es de 1,39±0,9 años. Al año de iniciarse el estudio la edad ósea es de 13,72±0,92 años siendo el retraso en esta ocasión de 1,37±0,89 años.

Observamos, además, un más rápido avance en la aparición de los caracteres sexuales secundarios en el grupo tratado (Tabla V). A los 19 años todos los niños de ambos grupos presentan caracteres sexuales secundarios adultos.

El índice del volumen testicular (IVT) aumenta con el tratamiento. El incremento que se produce durante el año anterior al inicio es de 0,66±0,56 ml en el grupo que después será tratado y de 1,50±1,32 ml en el grupo control. Durante el año siguiente al inicio del tratamiento el incremento que se produce es muy similar en el grupo tratado y el grupo control: 2,3±1,51 ml y 2,15±0,54 ml respectivamente (p=NS).

La evolución del IVT se produce de forma muy similar en ambos después del inicio del tratamiento (p=NS).

Con el tratamiento y 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 19 años en el grupo control; y de 41,09±8,17 kg a 59,95±8,37 kg en el grupo tratado (p=NS). La evolución del índice de masa corporal también aumenta de forma paralela en ambos grupos (Tabla VI).

Si analizamos el área muscular del brazo (Fig. 4), observamos, que durante el año posterior al inicio, se produce un incremento de 952±289 cm² en el grupo tratado y de 149±742 cm² en el grupo control (p < 0,005). El área muscular a los 18 años es similar en ambos grupos, y no se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (Tabla VII).

Discusión

Tabla V Evolución de los caracteres sexuales secundarios que se produce después de la instauración del tratamiento

	Grupo tratamiento	Grupo control
Inicio	33,3% G1	31,25% G1
Al año	66,7% G2	68,8% G2
	0% G1	6,25% G1
	6,6% G2	56,25% G2
	53,3% G3	37,5 G3
A los 5 años	40% G4	0% G4
	100% G5	100% G5

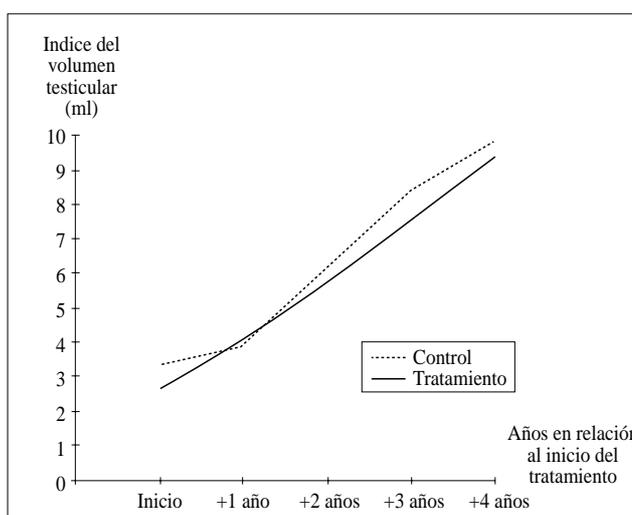


Figura 3. Evolución del índice del volumen testicular que se produce después del inicio del estudio. En ambos grupos se produce una evolución paralela y no se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

En nuestro estudio hemos elegido dos grupos comparables, es decir, que no presentan diferencias estadísticamente significativas en su talla en el momento de inicio del estudio, ni en las tallas de sus progenitores, para intentar evitar al máximo las diferencias en la talla final producidas por su diferente potencial genético, y que podrían ser atribuibles al tratamiento.

La forma de tratamiento que hemos escogido es la testosterona depot 50 mg/intramuscular una vez al mes durante un período de 6 meses. De esta manera se evita la administración de elevadas dosis de dicha hormona, para intentar paliar los efectos contraproducentes que dicho tratamiento ejerce sobre la maduración ósea⁽³¹⁾. 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 la maduración sexual, sin que se comprometa con ello su talla final.

La dosis de testosterona propuesta para el tratamiento va-

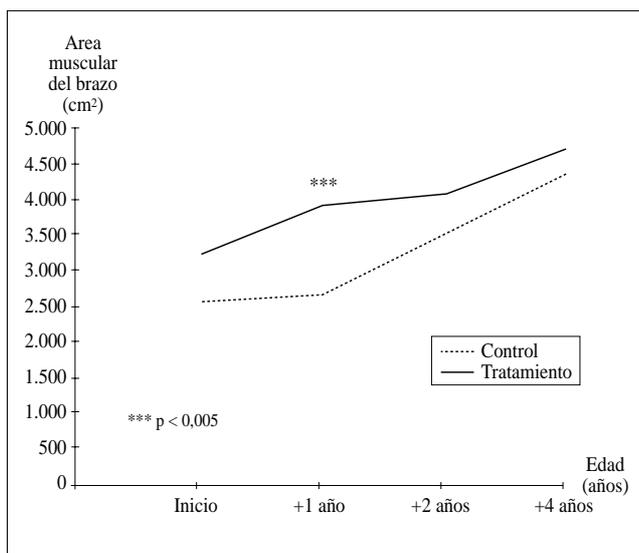


Figura 4. Incremento en el área muscular del brazo.

ría de unos estudios a otros. Martin et al.⁽³²⁾ 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. M. Zachmann et al.⁽³³⁾ proponen dosis bajas de testosterona, entre 50-100 mg/i.m./mes (durante aproximadamente 6 meses de duración).

La edad escogida por nosotros para el inicio del tratamiento es de 14 años de edad, para asegurar al máximo el diagnóstico de pubertad diferida y esperar a que los niños inicien, de forma espontánea la pubertad evitando la administración de tratamientos exógenos. Dicha edad varía también de unos autores a otros. Papadimitriou et al.⁽²³⁾ 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 et al.⁽¹⁹⁾, debe esperarse que los niños tengan al menos 14 años de edad, y que no presenten -o presenten poco- desarrollo puberal.

Uno de los efectos del tratamiento con testosterona que observamos en el grupo de niños tratados, es la aceleración que se produce en la velocidad de crecimiento durante el año posterior al inicio. Con el tratamiento se altera “el tempo” de su pico de crecimiento 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. La baja velocidad de crecimiento que se observa en la PD no es debida a un pico plasmático anormal de GH o IGF-1, y se correlaciona con el volumen testicular y la concentración plasmática de testosterona.

El pico de crecimiento, depende pues, de la combinación de la hormona del crecimiento y de los esteroides sexuales, sin esperarse que los niños normales, lo empiecen hasta alcanzar un volumen testicular de 10 ml⁽³⁴⁾. El grupo de niños tratados de

Tabla VII Evolución del área muscular del brazo de los 14 a los 18 años

	Grupo control	Grupo tratamiento	p
Inicio	2.576 ± 613	3.266 ± 272	0,045
Al año	2.720 ± 299	3.980 ± 350	p<0,005
A los 2 años	3.582 ± 235	4.175 ± 685	NS
A los 4 años	4.498 ± 1.228	4.822 ± 666	NS

nuestro estudio, presenta su pico de crecimiento durante el año posterior al inicio, momento en el que su índice del volumen testicular es de 6,08±1,43 ml.

La talla final alcanzada por el grupo tratado no difiere de la alcanzada por el grupo control^(19,32). El tratamiento no posee ningún efecto negativo sobre la talla. En ambos grupos es la talla que se esperaría según su potencial genético^(35,1), sin diferir de la “target genetic height” y ambos grupos poseen una talla final mayor que la “midparental height”. No parece que el tratamiento utilizado produzca un efecto negativo en la maduración ósea, puesto que la talla final no se ve comprometida. Una limitación importante de nuestro estudio sería la falta de edad ósea en el grupo control, que no nos permite realizar comparaciones de la evolución de la maduración ósea entre ambos grupos, pero sí resaltamos que el cambio de maduración ósea en el grupo tratado entre los 14 y 15 años de edad fue de 0,85±0,35 años, sin parecer que el tratamiento con 50 mg de testosterona acelere significativamente la maduración ósea en este grupo de niños.

Por lo que se refiere a los caracteres sexuales secundarios, en el grupo tratado se produce una progresión más rápida que en el grupo control; aunque el índice del volumen testicular evoluciona de forma paralela en ambos grupos. El tratamiento no interfiere en la activación del eje hipotálamo-hipofisario que se produce en la pubertad normal.

Teniendo en cuenta que la testosterona produce un aumento en el tamaño corporal, la masa muscular y cambios en la composición corporal^(36,37), al analizar el área muscular del brazo 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). A pesar de ello, dicha área muscular, vuelve a ser similar en ambos grupos a la edad de 19 años (p=NS). Ello muestra nuevamente que el efecto del tratamiento es transitorio y que no se observan efectos a largo plazo.

A parte de estos efectos beneficiosos, parece ser que la administración de testosterona también ejerce un efecto beneficioso sobre la mineralización ósea⁽³⁸⁾. El pico de masa ósea ocurre en el final de la segunda década de la vida, y es dependiente de los estrógenos sexuales, por lo que sería otro punto a favor de la administración de andrógenos o esteroides sexuales entre los 13-14 años.

Concluimos que, a pesar de adquirir sin tratamiento una talla final adulta igual a la que alcanza el grupo tratado, los niños con pubertad diferida se benefician del tratamiento con testosterona depot, principalmente a nivel psicológico, por los problemas ocasionados por su inmadurez sexual, su baja velocidad de crecimiento (que se traduce en una talla baja para la edad), y las características de su composición corporal. El tratamiento produce un aumento importante en la talla por la aceleración de la velocidad de crecimiento, una maduración en los caracteres sexuales secundarios, y un incremento en la musculatura corporal.

Otro beneficio atribuido al tratamiento con testosterona sería el posible efecto que la administración de dicha hormona ejerce sobre la inducción del proceso endógeno de la pubertad, permitiendo que ésta siga su curso normal y sin ejercer un papel supresivo sobre el eje hipotálamo-hipofisario. En nuestro estudio vemos que la administración de testosterona no interfiere en la activación que se produce en dicho eje durante la pubertad normal, permitiendo una evolución normal del índice del volumen testicular.

Bibliografía

- 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 Paediat Acta* 1988; **43**:171-176.
- Rosenfield RL. Clinical Review 6. Diagnosis and Management of Delayed Puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; **70**:559-562.
- Rogol A, Blizzard R. Variations and disorders of pubertal development. En: Kappy MS, Blizzard RM, Migeon CJ (eds). The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence. 4ª ed. Springfield, Illinois, USA: Charles C Thomas Publisher; 1994. pp.859-860.
- Kaplowitz PB. Diagnostic value of testosterone therapy in boys with delayed puberty. *Am J Dis Child* 1989; **143**:116-120.
- Crowne EC, Wallace WHB, Moore C, Mitchell R, Robertson WR, Shalet SM. Degree of activation of the pituitary-testicular axis in early pubertal boys with constitutional delay of growth and puberty determines the growth response to treatment with testosterone or oxandrolone. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; **80**:1869-1875.
- Wu FWC, 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**:629-637.
- 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.
- Oerter KE, Uriarte MM, Rose SR, Barnes KM, Cutler GB. Gonadotropin secretory dynamics during puberty in normal girls and boys. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; **71**:1251-1258.
- Martin LG., Grossman MS, Connor TB, Levitsky LL, Clark JW, Camitta FD. Effect of androgens on growth hormone secretion and growth in boys with short stature. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1979; **91**:201.
- Illig R, Prader A. Effect of testosterone on growth hormone secretion in patients with anorchia and delayed puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1970; **30**:615.
- Gourmelen M, Pham-Huu-Trung MT, Girard F. Transient partial hGH deficiency in prepubertal children with delay of growth. *Pediatr Res* 1979; **13**:221-224.
- Bierich JR, Nolte K, Drews K, Brüggemann B. Constitutional delay of growth and adolescence. Results of short-term and long-term treatment with GH. *Acta Endocrinologica* 1992; **127**:392-396.
- Adan L, Souberbielle JC, Brauner R. Management of the short stature due to pubertal delay in boys. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; **78**:478-482.
- Weissberger AJ, Ho KKY. Activation of the somatotrophic axis by testosterone in adult males: Evidence for the role of aromatization. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; **76**:1407-1412.
- Rosenfield RL, Furlanetto R: Physiologic testosterone or estradiol induction of puberty increases plasma somatomedin-C. *J Pediatr* 1985; **107**:405-417.
- 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.
- 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**:996-1001.
- 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.
- Wilson DM, Kei J, Hintz RL, Rosenfeld RG. Effects of testosterone therapy for pubertal delay. *Am J Dis Child* 1988; **142**:96-99.
- Richman RA, Kirsch LR. Testosterone treatment in adolescent boys with constitutional delay in growth and development. *N Engl J Med* 1988; **319**:1563-1567.
- 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.
- 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**:501-505.
- Papadimitriou A, Wacharasindhu S, Pearl K, Preece MA, Stanhope R. Treatment of constitutional growth delay in prepubertal boys with a prolonged course of low dose oxandrolone. *Arch Dis Child* 1991; **66**:841-843.
- 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.
- Buckler J. Longitudinal study of adolescent growth. 1ª ed. London: Springer-Verlag; 1990. p.302.
- Harrison GC, Buskirk ER, Carter FE et al. Skinfold thickness and measurement techniques. En: Lohman TBF, Roche AF, Martorell R (eds). Anthropometric standardization reference manual. 1ª ed. Champaign Illinois: Human Kinetics Books; 1988.
- Burr IM, Sizonenco 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.
- Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity and stages of puberty. *Arch Dis Child* 1976; **51**:170-179.

- 29 Tejedor García V, Nogales Espert A. Valoración de las áreas grasa y muscular del brazo en el estudio nutricional de niños preescolares de Madrid. *An Esp Pediatr* 1994; **46**:335-343.
- 30 Hernández M. Maduración ósea y predicción de talla: atlas y métodos numéricos. Madrid: Díaz de Santos: 1991.
- 31 Sobel EH, Raymond CS, Quinn KV, Talbot NB. A prospective randomized study of testosterone to stimulate growth and development in male adolescents. *Pediatrics* 1956; **16**:241-248.
- 32 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 (Copen) (Suppl)*, 1986; **279**:147-152.
- 33 Zachmann 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 Paediat Acta* 1987; **42**:21-28.
- 34 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.
- 35 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.
- 36 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.
- 37 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.
- 38 Albanese A, Stanhope R. Predictive factors in the determination of final height in boys with constitutional delay of growth and puberty. *Lancet* 1994; **344**:893.