

Revisiones y Actualizaciones

Actualización en el manejo de la pubertad



Gálvez Aguilar Ml., López-Canti Morales L., Espino Aguilar R.
Unidad de Endocrinología Pediátrica. UGC Pediatría y Neonatología.
Hospital Universitario Ntra. Sra. de Valme (Sevilla).

Dir. Corresp.: Hospital Universitario Virgen de Valme. UGC de Pediatría y Neonatología.
Ctra. de Cádiz s/n 41014 Sevilla - doctora_galvez@hotmail.com

Recibido: 23-02-2012 Aceptado: 03-03-2012

Vox Paediatrica 2012; XIX(2):22-27

Introducción

La pubertad, etapa fundamental en el desarrollo humano, tiene una fisiología y cronología propias que determina cambios profundos tanto en el plano físico como psicológico y conductual del adolescente.

Característica fundamental es su gran variabilidad, tanto en la forma de inicio como en la secuencia de acontecimientos y duración total de los mismos. El conocimiento de la “fisiología normal” de la pubertad es prioritario para evitar diagnósticos erróneos y tratamientos que pueden resultar innecesarios^(1,2).

Los factores que determinan el inicio puberal y su progresión son múltiples y complejos y abarcan desde factores neuro-reguladores, como la propia GnRH, el equilibrio entre señales excitatorias (*kisspeptinas*, *catecolaminas*) e inhibitorias (*GABA*, *opioides*) o las células gliales, a factores permisivos que informan al SNC del estado de las reservas energéticas (*leptina*) todo ello sin olvidar la importancia de los factores ambientales como el nivel de desarrollo económico, geográfico, contaminantes, sumados todos ellos a la genética individual^(1,3,4,5,6) (Figura 1).

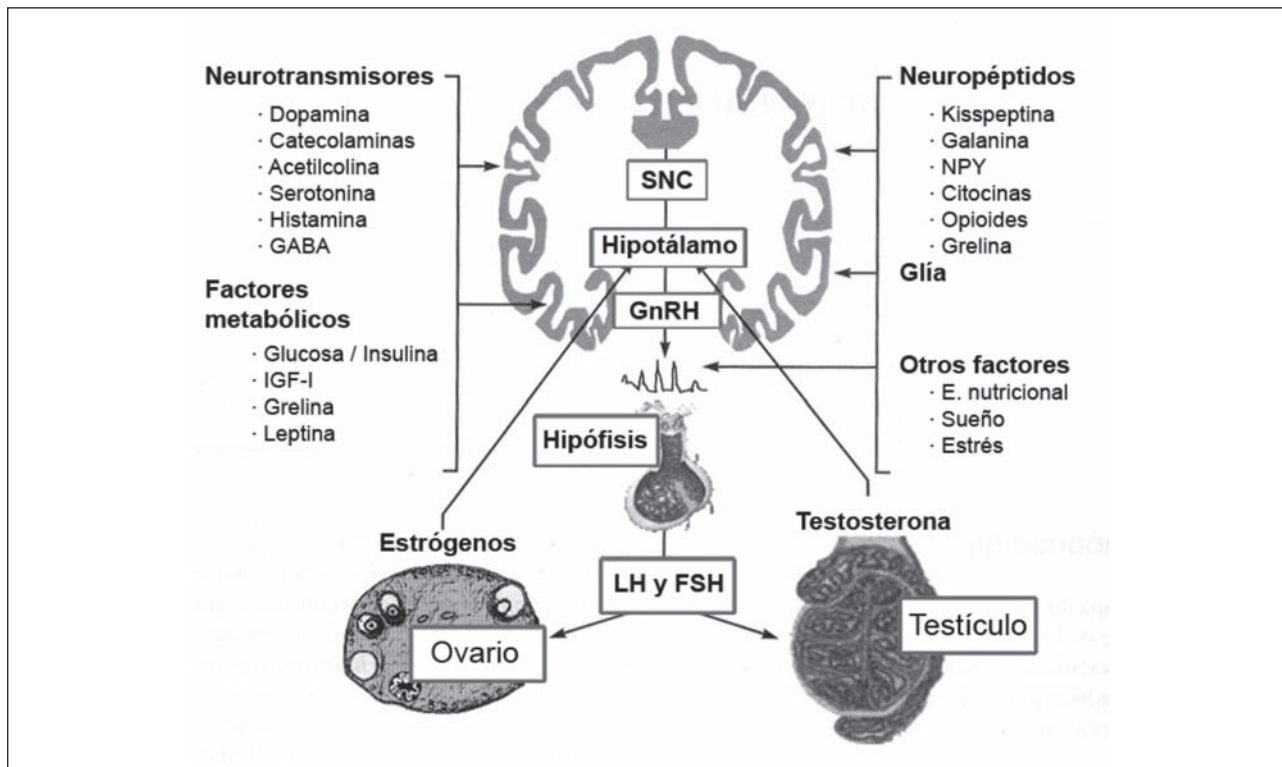
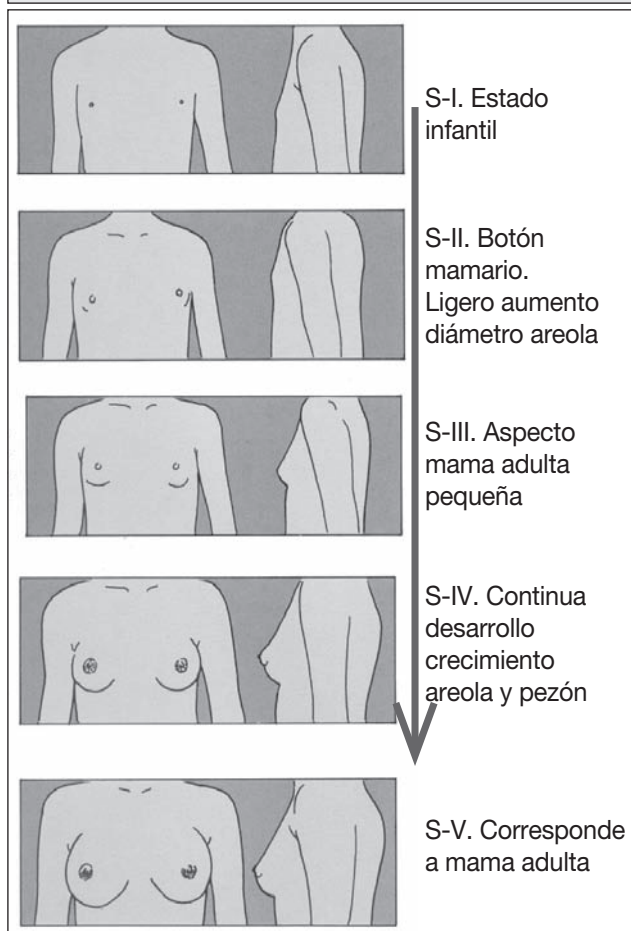
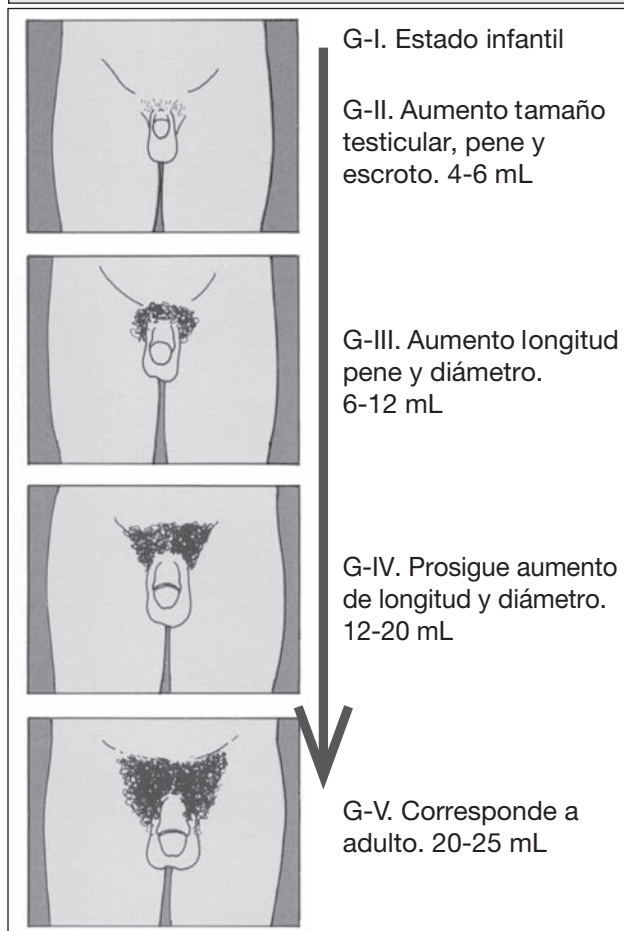
Cronología de la pubertad normal y sus variantes

Para diagnosticar cualquier alteración en el desarrollo de la pubertad es fundamental conocer, en primer lugar, qué es lo normal.

Se sabe que, a efectos prácticos en la clínica, el pri-

mer signo de pubertad en la mayoría de las niñas es la aparición del botón mamario, lo que ocurre a una edad ósea (EO) de unos 11 años, y para su correcta valoración no es suficiente con la inspección sino que la mama debe ser palpada, pues una adipomastia puede sobreestimar el estadio puberal (Figura 2). Un dato a destacar es que hasta en el 20% de las niñas el vello pubiano puede ser la primera manifestación de la pubertad⁽²⁾. Otros cambios importantes durante la pubertad femenina, que pueden ser valorados mediante ecografía, son el aumento de tamaño del útero junto al cambio en su morfología, visualizando en su interior la línea endometrial, así como el crecimiento ovárico, considerándose puberal un tamaño mayor de 1 ml y la presencia de más de 6 folículos de más de 10 mm^(1,2). Por último, dentro de la pubertad femenina el evento fundamental es la menarquia, que suele aparecer entre 2 y 3 años después del inicio del desarrollo puberal. En nuestro país la menarquia se produce a una edad media de 12.5 +/- 0.8 años⁽¹⁾.

Por su parte, en los niños, el primer signo clínico de pubertad es el aumento del tamaño testicular por encima de 4 ml, que valoraremos igualmente por palpación y comparación usando el orquidómetro de Prader^(1,7) (Figura 3). El resto de caracteres sexuales en el varón (*vello pubiano*, *axilar*, *facial*) son de aparición más tardía. Un hecho importante que hay que destacar en la pubertad masculina es que hasta en el 60% de los niños aparece un aumento del tamaño mamario, denominado “ginecomastia puberal” producida por aro-

Figura 1.: Regulación neuroendocrina del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal

Figura 2.: Estadíos de Tanner para el desarrollo mamario. 1962

Figura 3.: Estadíos de Tanner para el desarrollo testicular, escrotal y peneano. 1962


matización periférica de los andrógenos en estrógenos. Esto genera una gran preocupación en el adolescente, pero en el 90% de los casos regresa en los siguientes 6-12 meses, y en el 10% restante puede estar justificada, en función de la evolución, la utilización de tratamiento específico con antiestrógenos (*Tamoxifeno*) o incluso cirugía^(1,7).

Dentro de la pubertad podemos encontrar algunas variantes que se consideran normales y es importante conocer para evitar diagnósticos y procedimientos erróneos. En primer lugar la **adrenarquia o pubarquia precoz**, es la aparición de vello pubiano en los niños antes de los 9 años y en las niñas antes de los 8 años, siendo más frecuente en éstas últimas. Se debe a la activación precoz de las glándulas suprarrenales que origina una mayor producción de andrógenos. En estos casos es importante tener presente en el diagnóstico diferencial la hiperplasia suprarrenal congénita en su forma no clásica⁽⁸⁾. Un dato a tener en cuenta es que en el seguimiento postpuberal de estas pacientes se ha visto una elevada incidencia de síndrome de ovárico poliquístico, así como de hiperinsulinismo y un perfil lipídico aterogénico, ambos factores de riesgo para el desarrollo de síndrome metabólico⁽¹⁾. La segunda entidad es la **telarquia precoz aislada** que es la aparición del botón mamario en niñas antes de los 8 años, sin acompañarse de otros signos de pubertad. Es muy frecuente en las recién nacidas por aumento de los estrógenos de origen placentario, y durante el primer año de vida posiblemente debido a la presencia de quistes foliculares activos, o fuentes exógenas de estrógenos⁽⁹⁾. Es una entidad benigna que suele regresar espontáneamente^(1,10). Por último, la **menarquia precoz aislada**, es un sangrado vaginal aislado en niñas de 1 a 9 años de edad, igualmente sin la presencia de otros signos de pubertad. Esta variante es infrecuente y su etiología desconocida. En la exploración es necesario descartar alteraciones orgánicas como traumatismos, abuso sexual, infecciones, tumores^(1,10). Todas estas variantes son benignas y por lo general no precisan tratamiento. No obstante, es conveniente un seguimiento periódico en consulta hasta el inicio de la pubertad, para vigilar que no se produzca una progresión hacia una pubertad precoz verdadera.

Patología de la pubertad: pubertad precoz y retrasada

La mejora significativa de la calidad de vida es el principal motivo del adelanto puberal que se ha venido observando a lo largo del último siglo. Esto ha dado lugar a controversias sobre la edad límite para considerar la pubertad como precoz o no. En nuestro medio el límite se sitúa en los 8 años para las niñas y los 9 años para los niños^(2,10,11,12,13). ¿Pero qué pasa con aquellos niños que inician su desarrollo puberal en el límite inferior considerado como normal, es decir, niñas entre los 8-9 años y niños entre 9-10?. Se habla entonces de **pubertad adelantada**; son niños sanos que simplemente han iniciado la pubertad en el extremo precoz de

la curva de distribución normal de su población de referencia⁽¹¹⁾. En ellos no está indicado realizar un estudio hormonal, ni iniciar ningún tratamiento, solamente sería conveniente realizar un seguimiento con medición de talla y velocidad de crecimiento, para vigilar que no se trate de una forma rápidamente progresiva de pubertad que posteriormente tenga una repercusión negativa en la talla final esperada.

Dentro de la pubertad precoz se distinguen 3 entidades: **1)** Central o verdadera (PPC), **2)** Periférica o pseudopubertad precoz (PPP), **3)** Mixta (activación eje hipotálamo-hipofiso-gonadal (HHG) secundaria a una PPP) (**Tabla I**)⁽¹¹⁾.

La **PPC** se debe a la activación precoz del eje HHG, caracterizándose clínicamente por la aparición precoz de los caracteres sexuales secundarios siguiendo la misma secuencia que en la pubertad normal, por lo que siempre va a ser acorde con el sexo del paciente, y con una EO adelantada generalmente por encima de 2 DE sobre la edad cronológica (**EC**). Es más habitual en las niñas. La causa más frecuente es la idiopática, sobre todo en éstas. Alrededor del 30% son formas familiares, y recientemente se han descrito determinadas mutaciones en el sistema de las kisspeptinas asociadas a PPC⁽⁶⁾. En los niños, por el contrario, son más frecuentes las causas orgánicas. Otro factor importante relacionado con la organicidad es la edad, de forma que, a menor edad de inicio puberal, mayor riesgo de organicidad. Dentro de este grupo, el hallazgo más frecuente es el hamartoma hipotalámico^(8,10,12).

En la **PPP**, al contrario que en la PPC, no se produce activación del eje HHG, sino que éste suele estar frenado por los esteroides sexuales que pueden provenir de una fuente exógena o endógena. Clínicamente se caracteriza porque los caracteres sexuales secundarios, no sólo pueden perder su secuencia de aparición, sino que, en algunos casos, pueden ser contrarios al sexo del paciente, dependiendo del esteroide sexual que se encuentre elevado. Entre las causas que lo pueden presentar están: tumores secretores de hCG, tumores testiculares, ováricos, suprarrenales, HSC, o más raras como el **S. de McCune-Albright**, testotoxicosis^(10,11,12,14).

Para la evaluación diagnóstica de la pubertad precoz van a ser fundamentales los datos obtenidos tanto de la historia clínica como de la exploración física, que se recomienda realizar siempre en presencia de los padres y, si es posible también, con personal de enfermería, por las posibles repercusiones legales que pudieran derivarse de un tema tan delicado. A continuación, y dependiendo de los datos recogidos previamente, se solicitarán las pruebas complementarias oportunas.

Dentro de las determinaciones hormonales, la medición de los niveles de estradiol o testosterona tienen poca utilidad en la práctica clínica, ya que precisan técnicas ultrasensibles para su correcta determinación, de

Tabla I.: Etiopatogenia de la pubertad precoz (PP)

PP Central	PP Periférica
<p>Idiopática</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Esporádica ◆ Familiar ◆ Tras adopción internacional <p>Genética</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Mutaciones activadoras en KISS1 ◆ Mutaciones activadoras en KISS1R (GPR54) <p>Secundaria a alteraciones del SNC</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Tumores <ul style="list-style-type: none"> – Hamartoma hipotalámico – Craneofaringioma – Otros: astrocitoma, glioma, ependimoma, pinealoma, neuroblastoma, etc ◆ Anomalías congénitas <ul style="list-style-type: none"> – Hidrocefalia – Mielomeningocele – Defectos del desarrollo del cerebro medio ◆ Lesiones quísticas <ul style="list-style-type: none"> – Quiste aracnoideo, glial o pineal – Quiste hidatídico ◆ Infecciones <ul style="list-style-type: none"> – Meningitis, encefalitis y abscesos ◆ Irradiación craneal ◆ Lesiones vasculares ◆ Lesiones del SNC de otro tipo <p>Asociada a determinados cuadros sindrómicos</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Neurofibromatosis tipo I ◆ S. De Russel-Silver ◆ S. De Beuren-Williams ◆ S. De Cohen ◆ Disomía uniparental materna del cromosoma 14 <p>Tras exposición prolongada a esteroides sexuales (PP mixta)</p>	<p>Función gonadal automática</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ S. De McCune-Albright ◆ PP familiar del varón o testotoxicosis ◆ Quistes ováricos. <p>Tumores gonadales</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Ovario <ul style="list-style-type: none"> – Células de la granulosa – Células de la teca – Celularidad mixta ◆ Testículo <ul style="list-style-type: none"> – Células de Leydig – Células de Sertoli (asociación a S. de Peutz-Jeghers) – Células de la granulosa – Otros: restos adrenales, etc <p>Exposición o ingesta de esteroides sexuales exógenos</p> <p>Tumores secretores de HCG (sólo en varones)</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Hepatoblastoma ◆ Pinealoma ◆ Germinoma ◆ Coriocarcinoma ◆ Teratoma <p>Patología suprarrenal</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Hiperplasia suprarrenal congénita ◆ Corticosuprarrenaloma (adenoma o carcinoma) <p>Hipotiroidismo primario severo (S. de Van-Wyk-Grumbach)</p> <p>Resistencia generalizada a los glucocorticoides</p>

las que no se disponen en la mayoría de los laboratorios. Por ello, la prueba hormonal más importante en el diagnóstico de la PP es la determinación de los niveles séricos de gonadotropinas tras estímulo con análogos de GnRH, siendo diagnóstico de PP un pico de LH > 7 UI/L⁽¹⁰⁾.

En aquellos casos en los que sospechemos aumento de andrógenos suprarrenales (*tumor/HSC*) es muy útil la determinación de 17-OH-progesterona y DHEAS o el test de ACTH si éstos están elevados⁽¹⁰⁾.

La prueba de imagen indicada en primer lugar ante la sospecha de PP es la EO, ya que el desarrollo pube-

ral suele estar más en relación con la EO que con la EC. En caso de PP la EO estará adelantada al menos 1 año con respecto a la EC.

La siguiente prueba que puede aportar información, sobre todo en niñas, es la ecografía, con la desventaja de ser una técnica explorador-dependiente. En ella podemos valorar el tamaño y forma del útero y ovarios, así como el desarrollo folicular y endometrial, considerándose puberal, como se dijo previamente, un volumen ovárico > 1 ml y la presencia de > 6 folículos de > 10 mm de tamaño.

En cuanto a las pruebas de neuroimagen, la RMN es

la más indicada. Su solicitud nunca ha sido discutida en niños por su alta asociación a procesos orgánicos de base, pero en las niñas se debate aún su indicación. Las recomendaciones actuales son: todos los niños, todas las niñas < 6 años, y las niñas entre 6-8 años con hallazgos neurológicos en la exploración y avance puberal rápido^(14,15) (Tabla II).

Tabla II.: Indicaciones de RMN en pubertad precoz

RMN:

- ◆ TODOS los niños.
- ◆ TODAS las niñas < 6 años.
- ◆ Niñas entre 6-8 años con hallazgos neurológicos y avance puberal rápido.

En relación al tratamiento, el principal objetivo será conseguir una disminución de la velocidad de crecimiento para conservar el potencial de crecimiento y prevenir, dentro de lo posible, una talla baja adulta. Además se intentarán minimizar las consecuencias psicológicas y sociales derivadas del adelanto puberal, y, aunque no siempre se consigue, la regresión, detención o enlentecimiento del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios.

En la PPC se usan los análogos de la GnRH (*triptorelina* o *acetato de leuprorelina*). Antes de iniciar el tratamiento es recomendable documentar la progresión puberal y la aceleración del crecimiento durante al menos 3 o 6 meses, con excepción de aquellas niñas con un estadio de Tanner de mama > 3 y EO adelantada, ya que esto predice una rápida evolución de la pubertad. Una vez que se decida iniciar el tratamiento debe hacerse lo antes posible ya que aquellos niños que lo inician antes de los 6 años son los que presentan un mayor beneficio a largo plazo en lo que se refiere a talla final, ya que para obtener dicho beneficio los últimos estudios aconsejan mantener el tratamiento al menos durante 2 años; el iniciar tratamiento en edades próximas a los límites normales tanto de EC como de EO no se ha relacionado con una mejoría de talla, y, por tanto, no estaría indicado como práctica habitual. La monitorización de la eficacia terapéutica se llevará a cabo mediante la valoración clínica y auxológica cada 3-6 meses, donde se debe obtener una disminución de la velocidad de crecimiento así como un enlentecimiento de la progresión de la EO. Un aspecto controvertido es cuál sería el momento más adecuado para suspender el tratamiento. Aunque no existe un consenso generalizado, se recomienda que se suspenda en las niñas a una EC de 11 años y EO de 12-12.5 y en los niños a una EC de 12 años y EO de 13-13.5; por encima de estas edades no aporta mejoría e incluso podría empeorar las expectativas de talla adulta⁽¹⁴⁾.

En la PPP se suelen usar tratamientos sintomáticos en la mayoría de los casos, con fármacos que inhiben

directamente la producción de esteroides sexuales o su acción sobre los órganos diana (*ketoconazol*, *acetato de ciproterona*, *espironolactona...*), que en general no son demasiado eficaces. En caso de sospecha de hiperplasia suprarrenal congénita, estaría indicada la hidrocortisona⁽¹⁰⁾.

En el otro extremo está la *pubertad retrasada*, que es poco frecuente en la consulta de pediatría por la edad a la que se diagnostica. Se define por la falta de aparición de desarrollo puberal en las niñas > 13 años y en los niños > 14 años. Al contrario que la pubertad precoz, esta entidad es más frecuente en varones. Las causas son múltiples y a modo de resumen se pueden clasificar en 4 grupos:

1) retraso puberal simple, es la causa más frecuente. Puede considerarse como una variante de la normalidad. Aparece generalmente en un contexto familiar de maduración tardía; **2)** secundaria a enfermedades crónicas; **3) hipogonadismos:** hipogonadotropo (*fallo a nivel central*) o hipergonadotropo (*fallo gonadal primario*), en este último grupo hay que tener presente siempre el S. de Klinefelter en los niños y el S. de Turner en las niñas⁽¹⁰⁾.

Bibliografía

1. Muñoz MT, Pozo J. Pubertad normal y sus variantes. *Pediatr Integral* 2011; XV (6): 507-18.
2. Rodríguez F. Pubertad normal femenina. En: Diéguez C, Yturriaga R. Actualizaciones en endocrinología. Pubertad. Madrid: McGraw-Hill, 2006; 1-10.
3. Chowen J, Frago L. Sistema nervioso central y pubertad. En: Diéguez C, Yturriaga R. Actualizaciones en endocrinología. Pubertad. Madrid: McGraw-Hill, 2006; 19-32.
4. Tena-Sempere M. Kisspeptinas y pubertad. *An Pediatr* 2007; 66 (supl 1): 31-7.
5. Ojeda SR, Lomniczi A, Sandau U. Contribution of glial-neuronal interactions to the neuroendocrine control of female puberty. *Eur J Neurosci* 2010; 32: 2003-10.
6. Rogol AD. Sex steroids, growth hormone, leptin and the pubertal growth spurt. *Endocr Dev* 2010; 17: 77-85.
7. Martul P, Rica I, Vela A. Pubertad normal masculina. En: Diéguez C, Yturriaga R. Actualizaciones en endocrinología. Pubertad. Madrid: McGraw-Hill, 2006; 11-17.
8. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al.; Endocrine Society. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4133-60.
9. López-Canti, Luis. Pubertad precoz periférica. En: Diéguez C, Yturriaga R. Actualizaciones en endocrinología. Pubertad. Madrid: McGraw-Hill, 2006; 73-84.

10. Yturriaga R, Gaztelu L, Lara E. Pubertad precoz central. En: Diéguez C, Yturriaga R. Actualizaciones en endocrinología. Pubertad. Madrid: McGraw-Hill, 2006; 53-71.

11. Pozo J, Muñoz MT. Pubertad precoz y retraso puberal. *Pediatr Integral* 2011; XV (6): 523-43.

12. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes alter migration. *Endocrine Reviews* 2003; 24 (5): 668-693.

13. Teilmann G, Pedersen C, Kold T, Skakkebaek E, Juul A. Prevalence and Incidence of Precocious Pubertal Development in Denmark: An Epidemiologic Study Based on National Registries. *Paediatrics* 2005; 116; 1323-28.

14. Carel JC, Léger J. Precocious Puberty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2366-77.

15. Carel JC, Eugster E, Rogol A, Ghizzoni L, Palmlett M. GnRH Analogs Consensus Conference Group. *Paediatrics* 2009; 123: 752-62.