

Pubertad precoz:

P u b e r t a d p r e c o z :

actualización con una visión

a c t u a l i z a c i ó n c o n u n a v i s i ó n

desde la pediatría

d e s d e l a p e d i a t r í a

Germán E. Silva Sarmiento, MD

Pediatra UNAM, subespecialista en Medicina Interna Pediátrica
Pediatra Colsubsidio, pediatra hospitalario Clínica VIP Axa Colpatria

En primera línea del cuidado de niños y adolescentes, los pediatras son especialmente adecuados para evaluar los signos de la pubertad, que pueden ser la señal de procesos de desarrollo anormales o de patología subyacente.

La pubertad precoz se define como la aparición de signos de desarrollo de maduración sexual antes de lo que se espera basados en normas de población. Esto normalmente se define como inicio de la pubertad antes de los ocho años en las niñas y de los nueve años en los varones. En su forma más común, la pubertad precoz central y la maduración sexual proceden de una activación prematura del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal (figura 1).

El eje hipotálamo-hipofisario-gonadal está activo durante la infancia, en estado latente durante la niñez y se reactiva al inicio de la pubertad. La activación del eje reproductor se define por una expresión pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). Esto, a su vez, activa la pituitaria para que libere las hormonas gonadotrópicas (la hormona luteinizante [LH] y la hormona foliculoestimulante [FSH]).

Las hormonas gonadotrópicas son la fuerza impulsora de los cambios puberales en la pubertad precoz central, condición que también se conoce como pubertad precoz gonadotrópico-dependiente.

La pubertad precoz periférica, por otro lado, es la maduración sexual prematura que surge de la secreción aberrante de esteroides sexuales independientes de la producción de gonadotropina. A pesar de no requerir la activación del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal, la presencia de la pubertad precoz periférica puede inducir la activación de tal eje, lo que resulta en una pubertad precoz central.

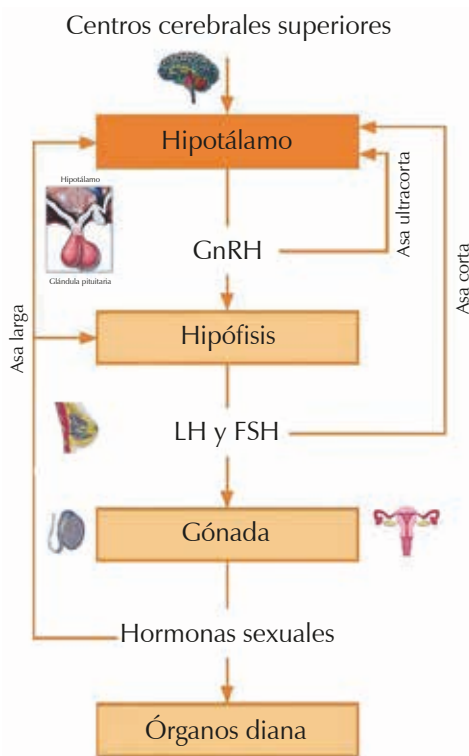
La pubertad precoz central idiopática

Sin una condición predisponente identificable representa la mayoría de los casos de pubertad precoz en las niñas, siendo menos frecuente en los niños.

El inicio de la pubertad precoz central clásica se caracteriza por el desarrollo de la pulsatilidad

predominante de la hormona luteinizante (LH), pero el desarrollo de los senos puede ocurrir en niñas jóvenes sin la activación clásica de LH cuando predomina la pulsatilidad de la hormona estimulante del folículo (FSH).

Figura 1. Eje hipotálamo-hipofisario-gonadal



Este eje se activa con la liberación pulsátil de GnRH, estimulando a la hipófisis o pituitaria, la que libera a su vez las hormonas gonadotrópicas.

Fuente: An Pediatr Contin 2011;9(6):331-8.

La tabla de crecimiento puede determinar el ritmo de crecimiento del paciente, si se compara la velocidad de crecimiento y la ganancia de peso con las curvas de crecimiento estándar. La mayoría de las niñas con pubertad precoz central avanzan en velocidad de crecimiento por encima del percentil 75.

Los factores asociados con la pubertad precoz incluyen obesidad, disruptores químicos endocrinos y restricción del crecimiento intrauterino.

El momento de la pubertad es altamente heredable. La contribución de los factores

genéticos a la variación en el tiempo de la pubertad se estima en un 60-80%. Los antecedentes familiares de pubertad precoz pueden apuntar a una forma familiar como, por ejemplo, la hiperplasia suprarrenal congénita o testotoxicosis familiar.

Pubertad normal

En las niñas, la pubertad normal comienza más comúnmente con telarquia (aparición de botones mamarios), seguido en pocos meses por pubarquia (aparición de vello púbico), con mayor frecuencia como resultado de la secreción de andrógenos suprarrenales (adrenarquia). La gonadarquia se refiere a la producción de hormonas sexuales por el ovario o por el testículo.

Signos y variantes

Los signos clínicos de pubertad precoz central son consistentes con los cambios esperados que ocurren durante la pubertad (figura 2), incluyendo los siguientes:

- Aumento de la velocidad de crecimiento.
- Aparición del vello púbico y axilar.
- Acné/piel grasa.
- Cambios en la musculatura.
- Olor corporal.
- Aumento del apetito.
- Desarrollo de los senos o genitales.

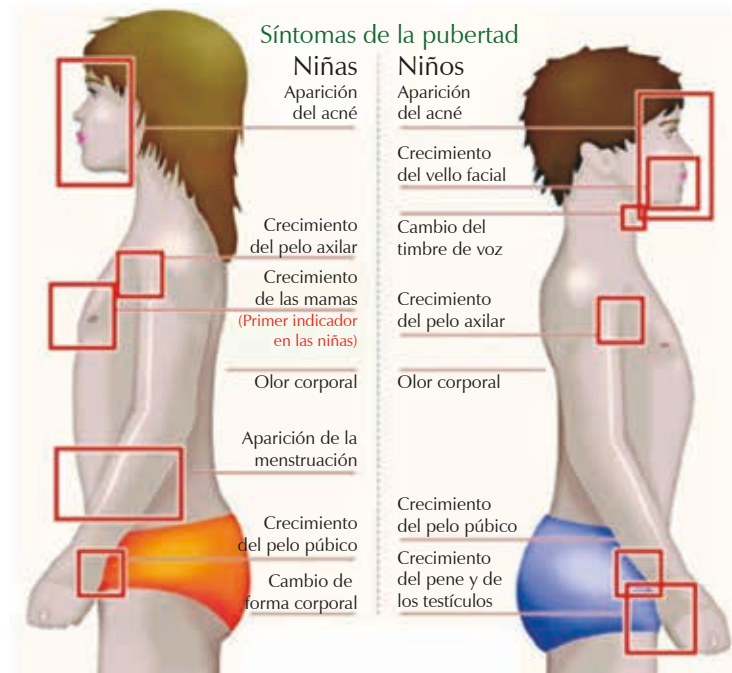
En las niñas, la pubertad precoz central a menudo se presenta inicialmente como una mayor velocidad de crecimiento o del desarrollo de los senos (telarquia), que puede ocurrir en forma aislada o asociada con otros cambios físicos, como el aumento del volumen uterino y el desarrollo del vello púbico (pubarquia). El indicador inicial de la pubertad precoz central en niños es típicamente un aumento en el volumen testicular o de su longitud.

Es más probable que sea patológico si hay un rápido ritmo de progresión, una clasificación de madurez sexual mayor, una aceleración

del crecimiento lineal, edad ósea avanzada y múltiples características sexuales secundarias. Los niños con pubertad precoz central por lo general tienen testículos agrandados, mientras

que aquellos con pubertad precoz periférica tienen desproporcionadamente testículos pequeños en relación con otros signos presentes de virilización o, incluso, testículos prepúberes.

Figura 2. Signos clínicos de pubertad precoz central en niñas y niños



Fuente: <http://pequelia.es/ninos/obesidad-y-pubertad-precoz.html>

En general, la tasa de progresión de los hallazgos físicos y la tasa de progresión de la maduración ósea son los principales factores distintivos (tabla 1). Una inusual progresión rápida de la pubertad resulta en edad ósea avanzada > 2 años por delante de la edad cronológica y una altura predicha ≥ 2 DS por debajo de la altura objetivo o < 150 cm.

El monitoreo de la evidencia continuada de pruebas de pubertad precoz es actualmente la herramienta más valiosa disponible para los médicos.

Las variaciones de la pubertad normal incluyen la *telarquia prematura* y la *adrenarquia prematura* (tabla 2). La telarquia prematura, o

el desarrollo aislado del seno, es generalmente benigna, sin evidencia de aceleración lineal de crecimiento, rápida progresión del desarrollo de los senos o de la maduración esquelética avanzada encontrada en el carpograma. La telarquia prematura es más común en las niñas pequeñas, pero puede estar presente desde el nacimiento o en las niñas de más edad y se asocia con valores más altos de la hormona foliculoestimulante (FSH) basal. La telarquia prematura no progresa, por lo general regresa en unos meses, y no está asociada con pubertad precoz o menarquia temprana.

La adrenarquia prematura resulta de las elevaciones de los andrógenos suprarrenales que causan el crecimiento del vello púbico o

axilar. El carpograma a menudo muestra la maduración esquelética medianamente avanzada y el desarrollo de los senos está ausente. Los pacientes con adrenarquia prematura pueden

haber aumentado la velocidad de crecimiento prepuberal, aunque la adrenarquia prematura se asocia con el inicio normal de la gonadarquia y una talla final normal.

Tabla 1. Criterios para la diferenciación de las formas progresiva y no progresiva de pubertad precoz en las niñas^a

Criterio	Pubertad central progresiva	Pubertad precoz no progresiva
Clínico		
Progresión a través de las etapas puberales	Progresión de una etapa a la siguiente en 3 a 6 meses	Estabilización o regresión de los signos de la pubertad o la progresión de una etapa a la siguiente durante al menos un año
Velocidad de crecimiento	Acelerado (mayor de 6 cm por año)	Por lo general, normal para la edad
Edad ósea	Por lo general, avanzada en más de un año por cada año	No acelerada en relación con el avance
Estatura adulta prevista	Por debajo del rango de altura objetivo o un descenso en las evaluaciones seriadas	Dentro del rango de la altura objetivo
Desarrollo uterino		
Exploración ecográfica pélvica ^b	Volumen uterino > 2,0 ml o longitud > 34 mm; útero en forma de pera Engrosamiento endometrial (por eco de endometrio)	Volumen uterino ≤ 2,0 ml o longitud ≤ 34 mm; prepuberal, útero en forma tubular
Niveles hormonales		
Estradiol	Niveles de estradiol usualmente medibles, con desarrollo puberal avanzado	Estradiol no detectable o cerca del límite de detección
Pico de LH después de GnRH o prueba con GnRH agonista ^c	En rango puberal	En rango prepuberal

LH: hormona luteinizante GnRH: hormona liberadora de gonadotropina

a. Estos criterios se desarrollaron para distinguir la pubertad precoz central progresiva (caracterizada por una activación sostenida del eje gonadotrópico) de la pubertad precoz no progresiva (en la que el eje gonadotrópico no está activado), obtenidos en estudios de sección transversal y longitudinales pequeños; su fiabilidad no ha sido evaluada por completo.

b. Ecografía pélvica, se utiliza con mucha más frecuencia en Europa que en los Estados Unidos. El desarrollo uterino refleja la exposición prolongada a los estrógenos y es un marcador de pubertad progresiva.

c. GnRH no está disponible en los Estados Unidos para su uso en pruebas.

Fuente: Carel JC, Leger J. Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med* 2008;358(22):2366-77.

La pubarquia y la velocidad de crecimiento/ edad ósea avanzadas sin evidencia de desarrollo de los senos en las niñas o en conjunción con un volumen testicular prepuberal en los niños pueden indicar un trastorno suprarrenal o la exposición a andrógenos. La pubertad manifiesta en niños con pubarquia prematura generalmente comienza temprano, pero dentro del rango normal para la población en general;

la estatura adulta no se ve comprometida. Sin embargo, la adrenarquia precoz puede ser el primer signo de pubertad precoz y se ha relacionado con un aumento de los factores de riesgo cardiometabólico y con un mayor riesgo de desarrollar en la vida posterior síndrome de ovario poliquístico y/o características del síndrome metabólico, incluyendo obesidad y diabetes mellitus tipo 2.

Tabla 2. Variaciones de la pubertad normal

Telarquia prematura aislada	<p>Se refiere al desarrollo de los senos en ausencia de otros signos clínicos de pubertad o de secreción de estrógenos.</p> <p>El inicio de la telarquia prematura aislada está generalmente presente dentro de los primeros tres años de vida y puede continuar a través de la pubertad o retroceder en el tiempo.</p> <p>Cuando la telarquia es el único signo de inicio de la pubertad y no es seguido por el progreso en otras características sexuales secundarias, la condición se considera una variante puberal natural que no requiere tratamiento adicional.</p> <p>La ecografía pélvica puede resultar útil en las primeras etapas para distinguir entre las formas aisladas y progresivas de la telarquia.</p>
Pubarquia precoz	<p>Es una manifestación común de adrenergia (etapa puberal marcada por el aumento de la secreción de andrógenos suprarrenales). Los niños afectados pueden mostrar alguna evidencia de una mayor velocidad de crecimiento o de edad ósea avanzada, así como la aparición de vello axilar, olor corporal y acné.</p>

Fuente: elaborada por el autor con base en los enunciados del artículo "A pediatrician's guide to central precocious puberty".

La exposición temprana a los estrógenos (< 8 años) puede tener implicaciones a largo plazo para la salud de los adultos, tales como el aumento de los riesgos de desarrollar cáncer de seno (una observación en gran parte atribuida a un aumento de la exposición temprana a los estrógenos), síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2.

La menarquia prematura aislada se define como el sangrado vaginal que ocurre antes de la edad de ocho años, sin signos acompañantes de pubertad. Las niñas con menarquia prematura deben ser evaluadas por un examen físico y una historia médica cuidadosos para eliminar la posibilidad de que el sangrado vaginal sea causado por una lesión genital, un cuerpo extraño o por manipulación genital. La menarquia prematura no se considera entre las variantes normales de la pubertad.

Las niñas afectadas deben ser evaluadas además para una posible patología ovárica o uterina si hay signos adicionales. Una preocupación que ha surgido más recientemente es el vínculo putativo entre la menarquia precoz o la pubertad masculina precoz y el cáncer ginecológico, de mama o de testículo.

Causas de pubertad precoz

Central o pubertad precoz verdadera (gonadotropina-dependiente)

- Idiopática o familiar.
- Adopción internacional.
- Sistema nervioso central (SNC), tumores (astrocitoma, glioma óptico [neurofibromatosis 1], hamartoma hipotalámico, craneofaringioma, ependimoma, tumor pineal).
- Agresiones al SNC (parálisis cerebral, hidrocefalia, irradiación del SNC, traumatismo del SNC, infección del SNC, enfermedad granulomatosa del SNC, quiste subaracnoideo).
- Esclerosis tuberosa, Sturge-Weber.
- Suspensión de la exposición crónica a hormona sexual.
- Ganancia de la función por mutaciones de los receptores kisspeptina.

Pseudo o pubertad precoz periférica (gonadotropina-independiente)

- Gonadal (síndrome de McCune-Albright), testotoxicosis familiar (mutación activadora del receptor de la hormona luteinizante), tumor de ovario, quistes ováricos, tumor de células de Leydig.
- Adrenal (tumor suprarrenal secretor de estrógeno, hiperplasia adrenal congénita virilizante, adenoma suprarrenal funcional/carcinoma).

- Tumores productores de gonadotropina coriónica humana (corioepitelioma del SNC, disgerminoma del SNC, teratoma del SNC, coriocarcinoma, hepatoblastoma, teratomas).
- Otros (hipotiroidismo primario, exposición exógena de estrógenos, síndrome de exceso de aromatasa, exposición exógena de testosterona, síndrome de Peutz-Jeghers).

Variante puberal normal

- Telarquia prematura.
- Adrenarquia prematura.

Diagnóstico

Se debe dar especial atención a lo siguiente:

- Orden y edad de aparición de las características sexuales secundarias.
- Edad de inicio de la pubertad de los padres y hermanos.
- Signos y síntomas neurológicos.
- Exposición previa a los estrógenos, andrógenos o compuestos miméticos (incluyendo los productos de venta libre, tales como aceites de lavanda y árbol de té, etc.).

En un niño con pubertad precoz, la historia debe incluir la edad de inicio, el tiempo de progresión de la pubertad, la velocidad de crecimiento lineal y la presencia de otras características sexuales secundarias, como el acné, el olor corporal y el sangrado vaginal.

La mayoría de las evaluaciones preliminares de los pacientes se encuentran dentro del ámbito de competencia del pediatra (tabla 3).

La exposición a un estrógeno exógeno o a la testosterona puede causar pubertad precoz periférica. Es importante preguntar acerca de la posible exposición a los estrógenos, incluyendo la disponibilidad de píldoras anticonceptivas orales, cremas a base de estrógeno, fitoestrógenos, y de productos químicos disruptores endocrinos, que pueden tener un vínculo con la tendencia secular hacia la pubertad precoz. Los fitoestrógenos derivados de plantas comparten

la estructura química con los estrógenos y se encuentran en la soya, incluyendo también las fórmulas infantiles de soya.

Tabla 3. Evaluaciones diagnósticas en niños con sospecha de pubertad precoz

Pediatra/ médico familiar	<ul style="list-style-type: none"> • Historia personal y familiar • Cronología de la aparición de signos puberales • Signos y síntomas de patología subyacente • Tabla de velocidad de crecimiento • Valoración física de signos de pubertad
Pediatra/ médico familiar o endocrinólogo pediatra	<ul style="list-style-type: none"> • Medición edad ósea - carpograma • Determinar talla adulta predicha • Evaluación hormonas sexuales • Ultrasonido pélvico o testicular • RM (si se sospecha patología del SNC)
Endocrinólogo pediatra	<ul style="list-style-type: none"> • Prueba de estimulación con GnRHa • RM, si no se ha tomado previamente • Iniciar terapia con GnRHa • Vigilar la respuesta del paciente a la terapia

RM: resonancia magnética SNC: sistema nervioso central GnRHa: análogo de la hormona liberadora de gonadotropina

Fuente: Kletter GB, Klein KO, Wong YY. A pediatrician's guide to central precocious puberty. Clin Pediatr (Phila) 2015;54(5):414-24.

Disruptores químicos endocrinos

Otra causa muy probable de pubertad precoz es el aumento de la exposición a productos químicos disruptores endocrinos. Se define a los disruptores químicos endocrinos como un agente exógeno que interfiere con la síntesis o la acción de las hormonas naturales. Entre los disruptores endocrinos de origen natural con actividad iatrogénica están el aceite de lavanda, el aceite del árbol de té y el hinojo.

Está demostrado qué tan peligrosos pueden ser estos agentes en el equilibrio homeostático

a largo plazo, sobre todo para el feto y el niño en crecimiento. Nuestros niños están creciendo en un mundo cada vez más inundado con plásticos, pesticidas y productos farmacéuticos que tienen el potencial de ser mucho peores que el adelantar el inicio de la pubertad.

Clasificación de la maduración sexual - Tanner

El examen físico debe incluir una evaluación cuidadosa del estadio de Tanner (clasificación de la madurez sexual) y de los signos de pubertad. Los primeros signos de pubertad precoz pueden ser sutiles, sobre todo en las niñas.

Los estadios del desarrollo de los senos son particularmente difíciles en niñas con sobrepeso u obesidad; la palpación cuidadosa puede ayudar a distinguir el tejido mamario

glandular del tejido adiposo, el cual es más suave y más difuso en comparación con un verdadero botón mamario. La estadificación del desarrollo genital en los niños puede ser determinada visualmente, pero este método está sujeto a un mayor grado de variabilidad entre observadores en comparación con la medida objetiva de volumen testicular utilizando un orquidómetro (figura 3).

Si un orquidómetro no está disponible, el volumen testicular se puede estimar mediante la fórmula $0,71 \times \text{longitud} \times \text{anchura} \times \text{altura}$. El volumen testicular > 4 ml (aproximadamente más grande que una aceituna negra) o una longitud $> 2,5$ cm es indicativo de desarrollo puberal, excepto en los niños menores de dos años, para los cuales el volumen testicular puede no haber aumentado apreciablemente a pesar de la aparición de una pubertad precoz.

Figura 3. Orquidómetro. Volumen testicular medido en ml



Fuente: <http://hardballtalk.nbcsports.com/2011/03/25/bonds-trial-whats-an-orchidometer/>

La ecografía testicular se recomienda en casos de tamaño testicular asimétrico o cuando se sospecha pubertad precoz periférica. Una ecografía pélvica se debe realizar en todas las

niñas que presentan sangrado vaginal aislado para buscar un quiste de ovario o un tumor. En niños, el estudio realizado por la Red de Investigación Pediátrica en el Consultorio

recientemente encontró que la edad media de inicio del crecimiento testicular, por lo general la primera señal de gonadarquia, es 10,14 años en los blancos no hispanos, 9,14 años en los afroamericanos y 10,04 años en los niños hispanos. Para el vello púbico, las edades medias fueron 11,47 años para los blancos no hispanos, 10,25 años para los afroamericanos y 11,43 años para los niños hispanos.

Carpograma

El siguiente paso en el diagnóstico y seguimiento es obtener una radiografía de la mano izquierda para determinar la edad ósea (figura 4). En los pacientes con pubertad precoz central, la edad ósea está avanzada en relación con la edad cronológica. Una edad ósea superior a 2 desviaciones estándar por encima del rango normal para la edad cronológica del niño es característica de pubertad precoz de rápida progresión. Una vez se ha obtenido la edad ósea, esta puede ser utilizada para estimar la estatura

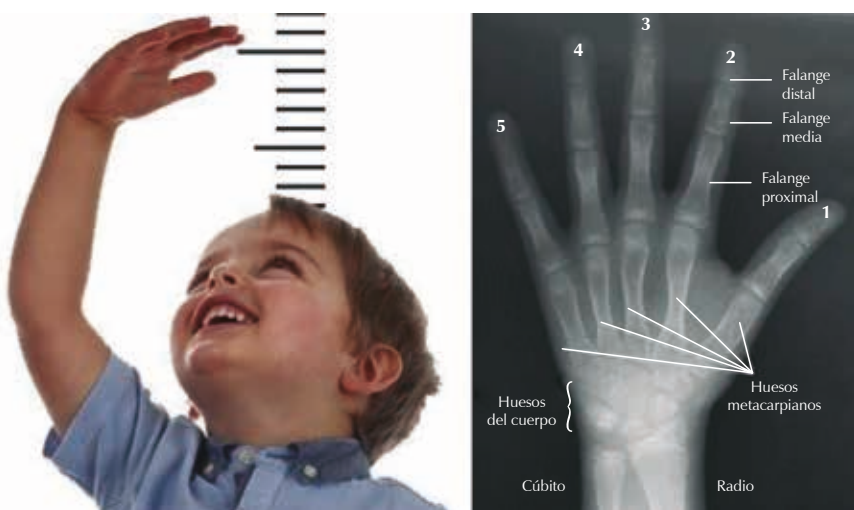
adulta predicha para un paciente. Mediante la comparación de la altura adulta prevista con la altura objetivo calculada a partir de las mediciones de la altura de los padres, se puede evaluar la magnitud de la pérdida potencial en altura.

A menudo es útil una edad ósea, pero los niños prepúberes que son obesos pueden mostrar un avance significativo de esta.

Evaluación hormonal

El estudio diagnóstico inicial ambulatorio en el consultorio del pediatra debe incluir la evaluación de los niveles de LH y FSH basal. La observación de las elevaciones basales en la LH por estudios sensibles puede ser suficiente para diagnosticar una pubertad precoz central sin la necesidad del reto con GnRH; sin embargo, la respuesta de la LH a la GnRH es el 'estándar de oro' para la evaluación de la pubertad precoz central (figura 5).

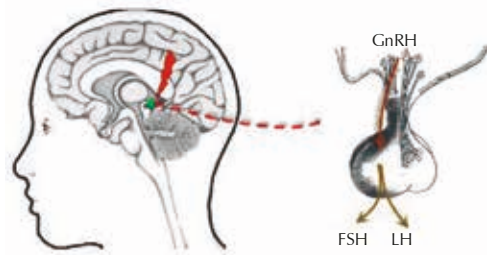
Figura 4



La prueba de estimulación con GnRH se realiza mediante la administración de GnRH exógena o un análogo de GnRH y la obtención de muestras de sangre al inicio y,

posteriormente, a intervalos regulares. Los valores de LH séricos pico por encima de cierto umbral específico del estudio significan pubertad precoz central.

Figura 5



Fuente: modificada de www.webpediatria.com/index.php?PAG=endocrinoped/en caso diagnostico&ID=122

Utilizando un ensayo ultrasensible, puede hacerse el diagnóstico de pubertad precoz central mediante la medición basal de la hormona luteinizante (LH) si se obtiene un valor mayor de 0,3 mUI/ml (0,3 UI/l) (a las 8 a. m. si es posible). El diagnóstico también se puede basar en una concentración pico de LH de más de 5 mUI/ml (5 UI/l) después de la estimulación con GnRH o con acetato de leuprolide. Otros criterios incluyen una relación LH/FSH mayor de 0,66 después de la estimulación con GnRH.

Niveles matutinos de testosterona plasmáticos en el rango puberal son indicativos de pubertad precoz en los varones, pero no en todos los casos están presentes. Del mismo modo, los bajos niveles de estradiol no descartan un diagnóstico de pubertad precoz central porque muchas niñas con pubertad precoz tienen niveles de estradiol en rango prepuberal. Los niveles excesivamente altos de estradiol (> 100 pg/ml) pueden ser considerados como un indicador potencial de quistes o tumores de ovario.

El uso de la resonancia magnética cerebral se acepta generalmente para la identificación de lesiones del sistema nervioso central en niños y niñas menores de seis años con pubertad precoz central. Para las niñas de edad menor a ocho años con pubertad precoz central, es indicación universal una resonancia magnética cerebral.

Teniendo en cuenta que la patología intracranial es más común en niños que en niñas,

la resonancia magnética está indicada en todos los niños que se presentan con pubertad precoz central. Los hallazgos en el sistema nervioso central, tales como tumores y malformaciones congénitas, se observan con mayor frecuencia en los niños que presentan pubertad precoz.

Idealmente, los andrógenos se extraen a las 8 a. m. e incluyen la dehidroepiandrosterona sulfato, la 17-hidroxiprogesterona, la androstenediona y la testosterona. La medición de los niveles de hormonas ayuda en el diagnóstico diferencial de la pubertad precoz en niñas y niños (figuras 6 y 7).

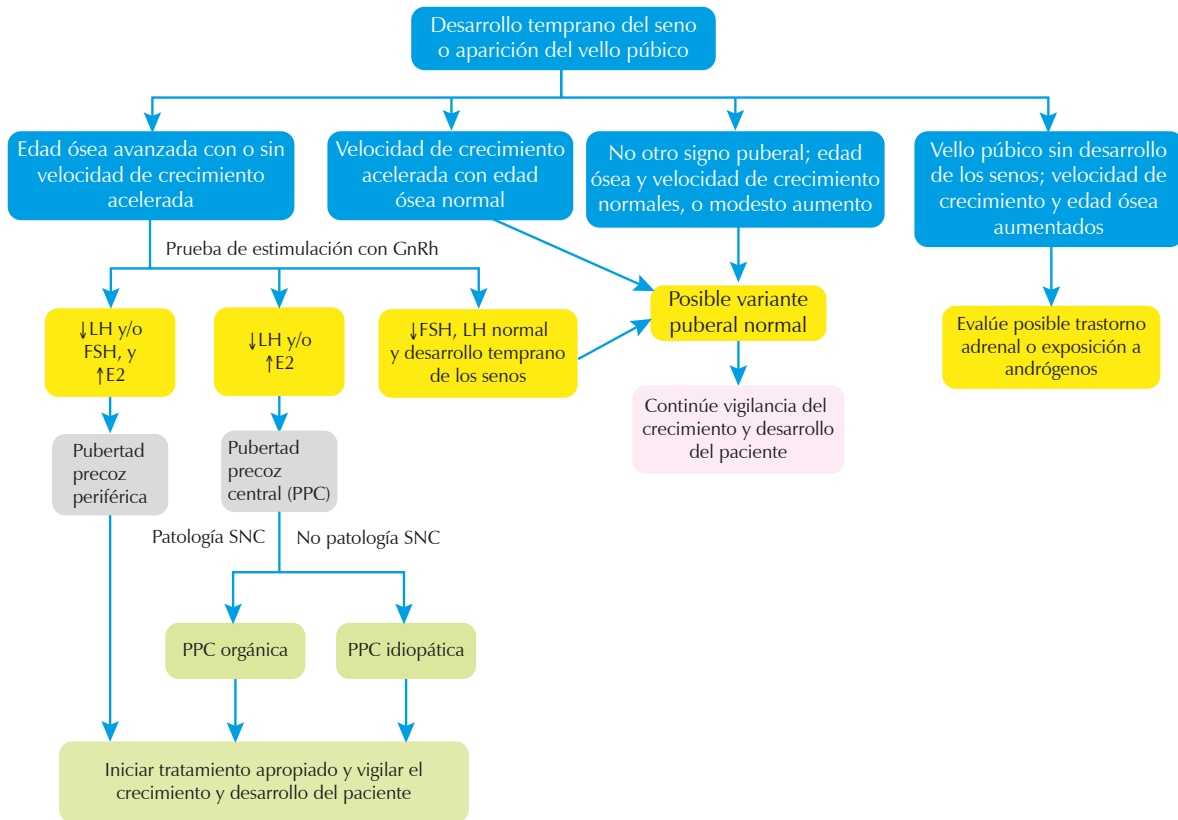
Tratamiento

Una de las fuerzas motrices para el tratamiento de la pubertad precoz central es promover ganancias satisfactorias en la altura adulta. Los datos históricos de los pacientes no tratados con pubertad precoz indican una pérdida de altura de 20 cm aproximadamente (7,9 pulg.) para los varones y de 10 cm (3,9 pulg.) para las niñas.

Las razones para el tratamiento de la pubertad precoz central incluyen la preservación de la estatura adulta y responder a las dificultades psicosociales con una pubertad precoz y con la menarquia. La terapia con GnRH es eficaz para mejorar la estatura adulta en pacientes que se presentan con pubertad precoz central clásica (< 8 años de edad), sin causar efectos adversos sobre la composición corporal, la deficiencia de masa corporal y la función reproductiva.

En los niños con desarrollo de pubertad precoz central antes de los seis años, es claro el beneficio del GnRH para preservar la talla adulta. La ganancia de altura (altura adulta alcanzada menos la estatura adulta prevista) como resultado del tratamiento con GnRH en niños con pubertad precoz es variable, pudiendo ser entre 2,0 cm y 9,8 cm.

Figura 6. Diagnóstico diferencial de pubertad precoz en niñas



GnRH: hormona liberadora de gonadotropina LH: hormona luteinizante FSH: hormona estimulante del folículo E2: estradiol PPC: pubertad precoz central SNC: sistema nervioso central

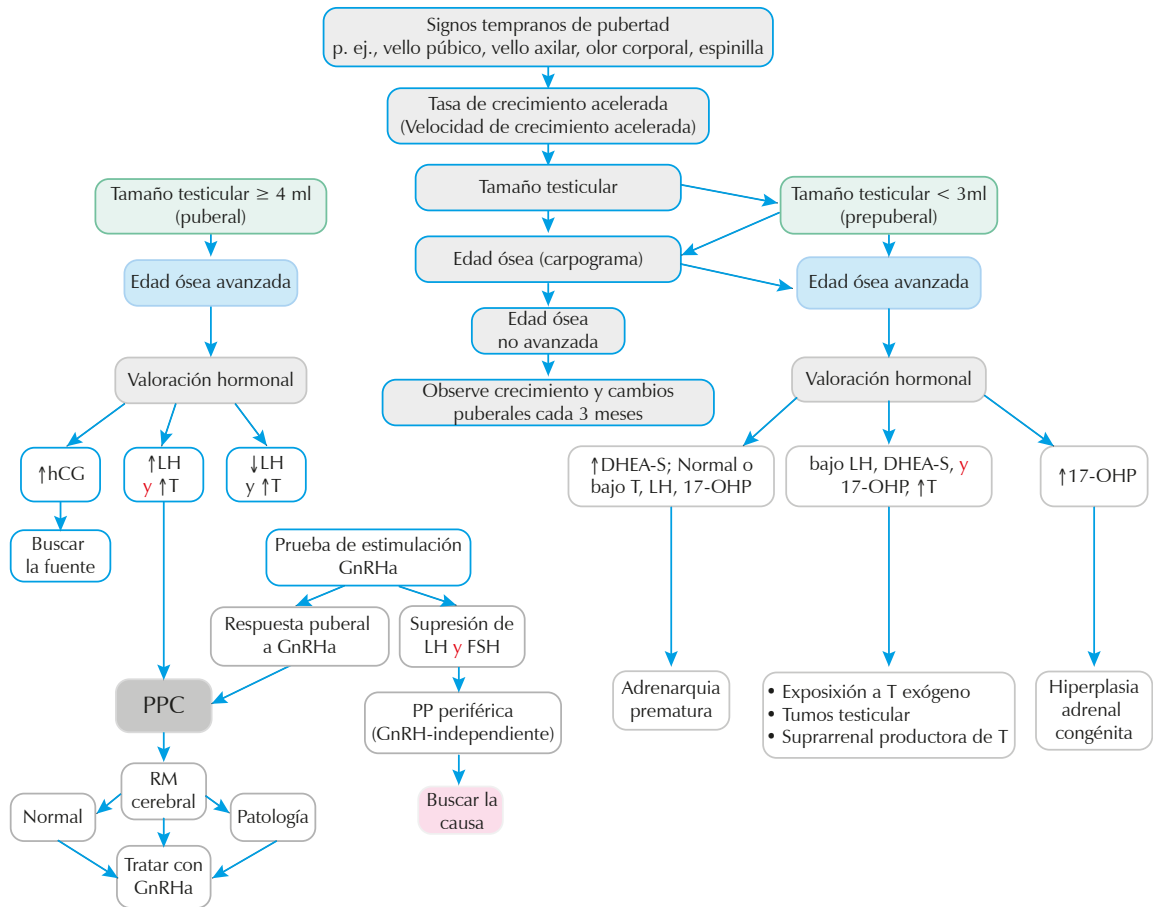
Fuente: Kletter GB, Klein KO, Wong YY. A pediatrician's guide to central precocious puberty. Clin Pediatr (Phila) 2015;54(5):414-24. Adaptado de Sultan et al. (2012) y Berberoglu (2009).

Retrasar la pubertad resulta en un período de ganancia de talla prepuberal prolongado, pudiendo mejorar la estatura adulta final del paciente, sobre todo si el avance de la edad ósea se disminuye. Los niños entre los 6 y 8 años de edad pueden beneficiarse si tienen una pubertad rápida o avanzada, pero los niños más afectados a esta edad tienen una pubertad lentamente progresiva. El estándar del cuidado para la supresión del desarrollo puberal en pacientes con pubertad precoz central progresiva es la terapia con análogo de GnRH. Los análogos de GnRH enmascaran la liberación pulsátil de GnRH endógena, por lo que de ese modo provocan una disminución en la síntesis de LH y FSH. Hay varios análogos de GnRH disponibles, que difieren en

cuanto a la duración de la acción, esquema de dosificación y vía de administración (tabla 4). Todos los medicamentos disponibles han demostrado ser eficaces en la supresión del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal, sin embargo, las presentaciones de acción prolongada generalmente se prefieren a las de acción corta por la posibilidad de mejorar el cumplimiento del paciente.

El desarrollo puberal se reanuda después de la interrupción de la terapia con los análogos de GnRH. La interrupción del tratamiento con GnRH se asocia invariablemente con la reanudación de la menstruación después de 1-2 años. Actualmente no está clara la edad ideal para interrumpir el tratamiento GnRH.

Figura 7. Diagnóstico diferencial de pubertad precoz en niños



hCG: gonadotropina coriónica humana LH: hormona luteinizante T: testosterona DHEA-S: dehidroepiandrosteronasulfato 17-OHP: 17-hidroxiprogesterona GnRH: agonista de la hormona liberadora de gonadotropina PPC: pubertad precoz central RM: resonancia magnética, imágenes por resonancia magnética PP: pubertad precoz.

Fuente: Kletter GB, Klein KO, Wong YY. A pediatrician's guide to central precocious puberty. Clin Pediatr (Phila) 2015;54(5):414-24. Adaptado de Carel y Leger (2008) y Berberoglu (2009).

No se han encontrado efectos adversos en el desarrollo reproductivo o en la fertilidad asociados a la terapia con agonistas de GnRH (GnRHa) para el tratamiento de la pubertad precoz central. Durante el tratamiento, se debe evaluar cada seis meses la velocidad de crecimiento y la edad ósea. El avance continuado de la pubertad precoz central a pesar del tratamiento puede indicar un problema con el cumplimiento del tratamiento.

Perspectivas clínicas

En general, los endocrinólogos pediátricos siguen las recomendaciones tradicionales para la evaluación de la pubertad precoz cuando los signos están presentes antes de los ocho años en las niñas y de los nueve años en los niños (figura 8). Los pediatras están en condición de asegurarles a los padres que, aunque la aparición de la pubertad se produce a una edad promedio

de 10,5 años para las mujeres y de 11,5 años para los niños, esta puede variar desde los 8 a los 13 años para las niñas y de los 9 a los 14 años para los varones. La menarquia se produce en promedio a 12,5 años de edad, y es un tema común de ansiedad para los padres. Los padres a menudo se preocupan por la detención del

crecimiento con la menarquia, cuando en realidad las niñas seguirán creciendo un promedio de 5,5 cm adicionales. Los padres también se preocupan de que a la menarquia le siga rápidamente el desarrollo del busto, sin embargo, hay generalmente un retraso de dos años entre estos hitos del desarrollo.

Tabla 4. Características de los análogos de GnRH (hormona liberadora de gonadotropina) agonistas disponibles que se utilizan en el tratamiento de la pubertad precoz central

	Acción rápida	De depósito mensual	De depósito trimestral	Implante 12 meses
Genérico	Nafarelina	Leuprolide	Leuprolide	Histrelina
Nombre comercial	Synarel	Lupron Depot 3,75-PED-1 mes	Lupron Depot 11,25-PED-3 meses	Supprelin LA
Dosificación	3-4 veces al día (intra-nasal) o una vez al día (subcutánea)	Cada 28 días	Cada 90 días	Cada año
Concentración sérica máxima	10-45 minutos	4 horas	4-8 horas	1 mes
Inicio de la supresión terapéutica	2-4 semanas	1 mes	1 mes	1 mes
Ventaja	Inicio rápido/desfase del efecto	Dosificación y eficacia bien estudiados	Menos inyecciones y menos preocupaciones sobre el cumplimiento	No requiere inyecciones; incumplimiento potencialmente menos preocupante
Desventaja	Múltiples dosis diarias; exige el cumplimiento de la administración diaria	Inyecciones dolorosas; requiere el cumplimiento con las inyecciones mensuales	Inyección dolorosa	Requiere un procedimiento quirúrgico menor para la inserción y extracción, puede requerir anestesia general
Efectos secundarios y precauciones	Por lo general reservada para pacientes con abscesos estériles por las inyecciones de depósito	Dolor, eritema, reacciones inflamatorias y abscesos estériles en el sitio de inyección	Dolor, eritema, reacciones inflamatorias y abscesos estériles en el sitio de inyección	Cicatrices potenciales

Fuente: Kletter GB, Karen O. Klein KO, Yolanda Y. Wong YY. - A pediatrician's guide to central precocious puberty. Clin Pediatr (Phila) 2015;54(5):414-24.

Implicaciones sociales y de comportamiento

Junto con los aspectos físicos de la pubertad, es importante evaluar las implicaciones emocionales de la pubertad precoz. Los niños que se ven mayores pueden muchas veces ser presionados por sus familias o círculos sociales para actuar

más maduro que para su edad cronológica. El pediatra tiene la oportunidad de abordar aspectos relativos a la propia imagen, la ansiedad o los cambios de humor, la sexualidad del niño y las influencias de sus pares.

La pubertad precoz puede afectar la autoestima de los niños haciéndoles sentir diferentes

de su grupo de pares. Los padres a menudo hacen preguntas sobre cómo hablar con sus hijos sobre el sexo, la masturbación, cómo vestirlos apropiadamente, y si deben permitir que su niño pequeño use desodorante.

Algunos padres aprecian el permiso para cortarles el vello púbico o afeitarse los pelos axilares, e, incluso, puede ser tranquilizador el asesoramiento sobre las opciones del uso de un sujetador o *brassier* deportivo. Los niños que maduran temprano son más propensos que sus pares a participar en conductas de riesgo, tales

como el consumo de alcohol o comportamientos delictivos.

La evolución por selección natural no suele moverse tan rápidamente

Parece haber una disminución en la edad de inicio de la pubertad en toda la población, además de la existencia de algunas diferencias raciales/étnicas subyacentes en la cronología puberal.

Figura 8. Variabilidad de la edad de inicio de la pubertad en niños y niñas



Desde finales del siglo XIX, la pubertad ha mostrado una tendencia secular a ocurrir a edades más tempranas en las niñas (basándose en datos de edad de la menarquia, la cual es bastante fácil de determinar con precisión). Esta disminución en la edad putativa en el inicio de la pubertad y, por lo tanto, una menarquia

temprana se ha atribuido en gran medida a una mejor salud y nutrición y al saneamiento.

Un rápido cambio en la fisiología humana sugiere fuerzas distintas a las de la evolución. El inicio temprano de la pubertad en las niñas estadounidenses y europeas documentadas en

los últimos decenios es un ejemplo de ello, y, junto con el espectacular aumento de la prevalencia de la obesidad (el incremento de las tasas de obesidad en los países en desarrollo), se ha relacionado con tendencias hacia un desarrollo puberal temprano.

Conclusión

La etapa de la pubertad tiene considerables implicaciones en la salud biológica, psicosocial y a largo plazo. Los efectos sociales y/o psicológicos de la pubertad precoz son importantes para la familia y como médicos debemos considerar las consecuencias médicas a largo plazo del desarrollo puberal temprano.

La pubertad precoz central es una enfermedad manejable para la que hay opciones de tratamiento efectivas cuando esta se identifica temprano y se trata adecuadamente. Los medicamentos de depósito han demostrado ser particularmente eficaces en la mejora de los resultados de crecimiento. El tratamiento con

GnRHa es capaz de mejorar la talla adulta en niños con pubertad precoz central. Sin embargo, la ganancia de altura es variable y depende principalmente de la altura al momento del diagnóstico, lo avanzado de la edad ósea y el estadio de la pubertad al momento del diagnóstico.

Como proveedor de la principal fuente de interacción en la atención médica para los niños, los pediatras están perfectamente situados para ser los primeros en detectar los signos de pubertad precoz a través de la observación directa y la discusión proactiva con los pacientes y sus familias. Los pediatras deben evaluar cuidadosamente las tablas de crecimiento y realizar los exámenes puberales en todas las visitas de niño sano.

Las tendencias seculares en la edad de desarrollo puberal, los efectos de la obesidad y los posibles efectos de los disruptores endocrinos ambientales desafían las definiciones estándar de la pubertad precoz y de las indicaciones para la intervención con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRHa) en niñas con pubertad precoz.

Lecturas recomendadas

1. Kletter GB, Klein KO, Wong YY. A pediatrician's guide to central precocious puberty. *Clin Pediatr (Phila)* 2015;54(5):414-24.
2. Long D. Precocious puberty. *Pediatr Rev* 2015;36(7):319-21.
3. Tao S, Li G, Wang Q, Hu Y. Efficacy and safety of human growth hormone in idiopathic short stature. *Indian J Pediatr* 2015;82(7):625-8.
4. Willemsen RH, Elleri D, Williams RM, Ong KK, Dunger DB. Pros and cons of GnRHa treatment for early puberty in girls. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10(6):352-63.

respuestas

Clave de respuestas

Volumen 14 Número 2

1: B	6: E	11: B	16: D	21: E
2: C	7: B	12: C	17: A	22: C
3: C	8: F	13: C	18: B	23: D
4: D	9: D	14: B	19: E	24: E
5: E	10: B	15: A	20: C	25: A

examen consultado

24. Señale cuál de los siguientes enunciados no es correcto:

- A. telarquia - aparición de botones mamarios
- B. pubarquia - aparición de vello púbico y la menstruación
- C. adrenarquia - secreción de andrógenos suprarrenales
- D. gonadarquia - producción de hormonas sexuales por el ovario o por el testículo

25. En relación con la menarquia prematura aislada, son afirmaciones ciertas, excepto:

- A. sangrado vaginal que ocurre antes de la edad de ocho años
- B. signos acompañantes de la pubertad
- C. posibilidad de que el sangrado vaginal sea causado por una lesión genital, un cuerpo extraño o por manipulación genital
- D. no se considera entre las variantes normales de la pubertad

26. Una edad ósea avanzada > 2 años por delante de la edad cronológica y una altura predicha ≥ 2 DS por debajo de la altura objetivo o < 150 cm se denomina:

- A. pubertad de inusual progresión rápida
- B. pubertad precoz de progresión rápida
- C. pubertad precoz periférica
- D. ninguna de las anteriores

27. Se define a los disruptores químicos endocrinos como un agente exógeno que interfiere con la síntesis o la acción de las hormonas naturales. ¿Cuál no es cierta?

- A. son causa de pubertad precoz
- B. hay disruptores endocrinos de origen natural
- C. son peligrosos a largo plazo, sobre todo para el feto y el niño en crecimiento
- D. tienen el potencial de ser peores que el retrasar el inicio de la pubertad

28. Idealmente, deben medirse los andrógenos a las 8 a. m. e incluyen:

- A. dehidroepiandrosterona sulfato
- B. 17-hidroxiprogesterona
- C. androstenodiona y testosterona
- D. todas las anteriores

examen consultado

29. Los datos de pacientes con pubertad precoz no tratados indican una pérdida de altura de:

- A. 10 cm aproximadamente para los varones y de 5 cm para las niñas
- B. 15 cm aproximadamente para los varones y de 7 cm para las niñas
- C. 20 cm aproximadamente para los varones y de 10 cm para las niñas
- D. 25 cm aproximadamente para los varones y de 12 cm para las niñas

30. Hay varios análogos de GnRH disponibles que difieren en cuanto a la duración de la acción, esquema de dosificación y vía de administración. ¿Cuál es de administración nasal?

- A. histrelina
- B. acetato de leuprolide
- C. nafarelina
- D. ninguno de los anteriores

31. La aparición de la pubertad se produce a una edad promedio de 10,5 años para las mujeres y de 11,5 años para los niños, esta puede variar desde:

- A. 7 a los 12 años para las niñas y de los 8 a los 13 años para los varones
- B. 9 a los 14 años para las niñas y de los 8 a los 14 años para los varones
- C. 8 a los 15 años para las niñas y de los 9 a los 15 años para los varones
- D. 8 a los 13 años para las niñas y de los 9 a los 14 años para los varones

32. La adrenarquia precoz puede ser el primer signo de pubertad precoz y se ha relacionado con un aumento de:

- A. los factores de riesgo cardiometabólico
- B. mayor riesgo de desarrollar en la vida posterior síndrome de ovario poliquístico
- C. síndrome metabólico, incluyendo obesidad y diabetes mellitus tipo 2
- D. todas las anteriores