

Pubertad normal y sus variantes



M.T. Muñoz Calvo

Servicio de Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

Resumen La pubertad es el período de transición desde la infancia a la vida adulta, en el que se obtiene la maduración sexual completa. El primer signo de desarrollo puberal en el varón es el aumento de tamaño testicular y en la mujer el incremento mamario. Durante los tres años de máximo crecimiento en la adolescencia, se produce un incremento de la talla de aproximadamente 20 cm en la mujer y de 25 cm en el varón.

En la pubertad se van a producir cambios endocrinológicos que incluyen el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, la hormona de crecimiento, los factores de crecimiento semejantes a la insulina (IGF-I), leptina e inhibinas. Asimismo, se producen también cambios en la composición corporal y en la mineralización ósea.

Describimos las variantes normales de pubertad y se revisan los aspectos etiológicos y clínicos, los criterios diagnósticos y el tratamiento a realizar.

Palabras clave Pubertad; Adrenarquia; Telarquia; Ginecomastia.

Abstract NORMAL PUBERTY AND ITS VARIANTS
Puberty is a period of transition that begins in infancy and continues until adulthood when sexual maturation is complete. The first sign of pubertal development in males is an increase in testicular size, while in females it is when the mammary glands begin to grow. In adolescence, the three years of maximum growth produce an increase in height of approximately 20 cm in females and 25 cm in males.

Modifications in various endocrine systems occur during puberty, including changes in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, growth hormone secretion, the insulin-like growth factor (IGF) axis, leptin secretion and synthesis of inhibins. In addition, changes in body composition and bone mineral density take place.

Key words Puberty; Adrenarche; Telarche; Gynecomastia.

Pediatr Integral 2003;VII(6):429-437.

PUBERTAD NORMAL

Concepto

Es el periodo de transición desde la infancia a la vida adulta, en el que se obtiene la maduración sexual completa.

Los cambios fisiológicos más relevantes que se producen son: el desarrollo de caracteres sexuales secundarios del adulto, la maduración completa y la función de las gónadas y glándulas suprarrenales, la adquisición del pico de masa ósea, grasa y muscular, y el crecimiento completo de otros órganos corporales y tejidos.

Cambios fisiológicos durante la pubertad

La secuencia en los cambios somáticos propios de la pubertad es progre-

siva. Las niñas inician y completan cada estadio de la pubertad antes que los niños, existiendo una variación interindividual entre el comienzo y el ritmo de la pubertad, incluso entre niños del mismo sexo.

Se valoran tres aspectos de la pubertad: el desarrollo genital en el varón, el desarrollo mamario en la mujer y, en ambos, el desarrollo del vello pubiano. El crecimiento puberal pasa por tres etapas, la primera es el tiempo de la mínima velocidad de crecimiento peripuberal, un fenómeno que se conoce como **depresión prepuberal del ritmo de crecimiento** y que es especialmente marcado y prolongado en los pacientes con retraso puberal. La segunda etapa corresponde al **estirón puberal**, donde se produce una gran

aceleración del ritmo de crecimiento, y es debido a la acción sinérgica de la hormona de crecimiento y de los esteroides sexuales. En la tercera etapa, se produce la deceleración progresiva del ritmo de crecimiento, que conduce al cierre de los cartílagos de crecimiento y a la finalización del mismo.

Pubertad en la mujer

El crecimiento mamario o telarquia, unilateral o bilateral, es la primera manifestación de pubertad en las niñas y acontece aproximadamente a una edad ósea de 11 años.

El estirón puberal se inicia en el estadio II de Tanner, coincidiendo con la aparición del botón mamario, y alcan-

FIGURA 1.
Secuencia de
eventos
puberales en la
mujer

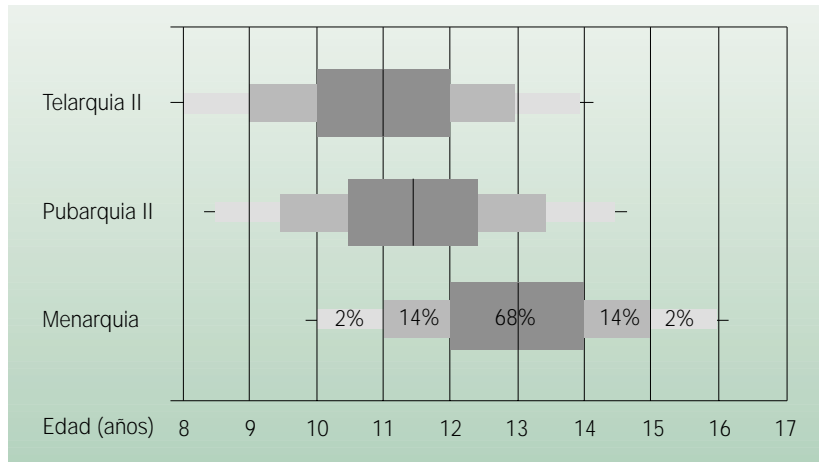
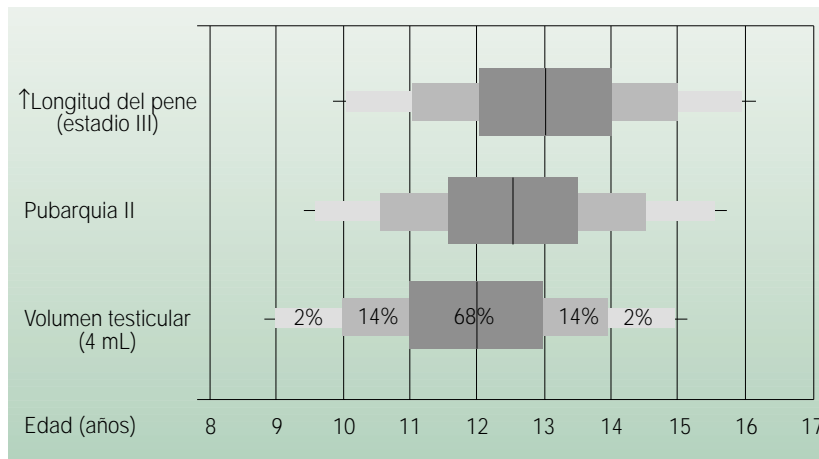


FIGURA 2.
Secuencia de
eventos
puberales en el
varón



zando el pico máximo de velocidad de crecimiento (VC) en el estadio III (VC de 9 ± 2 cm). Durante los tres años de máximo crecimiento en la adolescencia, se produce un incremento de la talla de aproximadamente 20 cm.

La menarquia se produce aproximadamente dos años después del inicio puberal, y cuando el estirón puberal está prácticamente finalizado, coincidiendo con el estadio IV de Tanner, aunque el 25% de las niñas pueden tener la menarquia en el estadio III. En nuestro país, la edad de la menarquia acontece aproximadamente a los $12,5 \pm 0,8$ años. Los ciclos menstruales tienden a ser anovulatorios, en más de la mitad de los casos, hasta dos años después de la menarquia. El crecimiento posmenarquia es muy variable, entre 4 y 11 cm, con una media de 7 cm. El crecimiento cesa a una edad media de 17,3 años.

El útero comienza a aumentar lenta y progresivamente de tamaño a partir de los 9 años, especialmente el cuerpo, hasta

alcanzar una longitud de 6-8 cm. Posteriormente, se desarrolla el endometrio con la visualización de una línea de ecodensidad más alta en el centro del útero, denominada línea endometrial. En los ovarios, a partir de los 9 años, se produce aumento del estroma y se van desarrollando progresivamente los folículos, que no suelen superar los 5-7 mm. El ovario adulto mide 2-2,5 cm de longitud, 1,5-3 cm de anchura, 0,6-1,5 cm de espesor y tiene un volumen de 5-6 mL.

Se distinguen cinco estadios del desarrollo, que están esquematizados en la Figura 1:

Estadio I: corresponde al estadio infantil, no existiendo ningún grado de desarrollo mamario. Sin vello pubiano.

Estadio II: se inicia la telarquia, existiendo el botón mamario, palpándose un pequeño nódulo. La areola aumenta discretamente de diámetro. Comienza a aparecer vello ligeramente rizado o no, algo pigmentado y disperso, situado en labios mayores.

Estadio III: la mama y el pezón crecen más, mostrando un contorno redondeado en el perfil lateral. El vello pubiano se extiende sobre la sínfisis pubiana y es más rizado, oscuro y fuerte.

Estadio IV: la areola y el pezón han crecido más, formándose una pequeña elevación que sobresale del resto de la glándula. El vello pubiano es similar al de la mujer adulta, ocupando una superficie menor que en ésta.

Estadio V: corresponde al estadio de la mama adulta. El vello pubiano presenta una morfología de triángulo invertido, que puede extenderse a la cara interna de los muslos.

Pubertad en el varón

La primera manifestación de desarrollo puberal es el aumento del tamaño testicular y de la bolsa escrotal, que se enrojece y adquiere mayor rugosidad, y acontece a una edad ósea de 13 años. El vello pubiano puede aparecer simultáneamente, pero en general, suele hacerlo más tardíamente, unos seis meses después. El volumen testicular se medirá con el orquímetro de Prader. Los volúmenes de 1 a 3 mL son característicos del estadio prepuberal, un volumen de 4 mL señala inicio de pubertad, y volúmenes de 10-12 mL son característicos de la pubertad media. La mayoría de los adultos alcanzan los 15, 20 ó 25 mL de volumen testicular, si bien algunos individuos no sobrepasan los 12 mL.

El estirón puberal se inicia en estadio III de Tanner, coincidiendo con el crecimiento longitudinal del pene, alcanzándose el pico máximo de VC durante el estadio III (VC $10,5 \pm 2$ cm). Durante los tres años de máximo crecimiento en la adolescencia, se produce un incremento medio de la talla de 25 cm y el crecimiento cesa a una edad media de 21,2 años.

Se distinguen cinco estadios del desarrollo, que están esquematizados en la Figura 2:

Estadio I: corresponde al estadio infantil. El volumen testicular es inferior a 4 ml. Sin vello pubiano.

Estadio II: el volumen testicular es igual o superior a 4 mL. El escroto se hace más rugoso, aumenta de tamaño y adquiere un color más oscuro. Aparición de algún vello largo y pigmentado en la base del pene y del escroto.

Estadio III: el pene aumenta de tamaño, afectando más a su longitud. El volumen testicular oscila entre 6 y 12 mL. El vello pubiano es más oscuro y rizado, ocupando el área que corresponde a la sínfisis del pubis.

Estadio IV: el pene aumenta en longitud y circunferencia, el glande se encuentra desarrollado. El volumen testicular se sitúa entre 12-15 mL. El vello pubiano tiene las características del adulto.

Estadio V: el volumen testicular es superior a 15 mL. El vello pubiano ocupa toda el área pubiana y se extiende por la cara interna de los muslos y la línea alba.

Cambios endocrinológicos durante la pubertad

Eje hipotálamo-hipófiso-gonadal

La regulación de la secreción de gonadotropinas en el ser humano es debida a la interacción compleja entre la estimulación por la hormona liberadora de gonadotropinas hipotalámica (GnRH), el retrocontrol inhibitorio de los esteroides sexuales e inhibinas de las gónadas y la modulación autocrina/paracrina de la activina y la follistatina en la hipófisis. En el núcleo arcuato y en la eminencia media, se encuentran la neuronas productoras de GnRH, que es liberada de forma pulsátil, y transportada por los vasos porta a la adenohipófisis, donde estimula la producción de la hormona folículo estimulante (FSH) y luteinizante (LH). Estas hormonas a su vez estimulan en las gónadas, por un lado, la producción de gametos maduros (espermatozoides y ovocitos), y por otro, la producción de esteroides sexuales (andrógenos, progestágenos, estrógenos e inhibinas) (Fig. 3).

Tras el nacimiento, los niveles circulantes de FSH y LH se incrementan debido a una disminución de los niveles de esteroides sexuales que el recién nacido estaba recibiendo de la madre. A la edad de uno a dos años, los niveles de FSH y LH disminuyen, y quedan prácticamente suprimidos ("prepuberales") hasta el comienzo de la pubertad en que vuelven a elevarse.

En los estadios iniciales de la pubertad, el incremento en la producción

de LH se produce durante el sueño, y en los estadios más avanzados de la pubertad este incremento se produce tanto de noche como de día.

Esta activación no parece deberse a un cambio intrínseco de las neuronas productoras de GnRH, sino más bien a un cambio en la información que estas neuronas reciben de un nivel de control superior. La pubertad parece depender de un aumento de las influencias neuronales excitatorias (glutamato) o una disminución de las influencias neuronales inhibitorias (ácido gamma aminobutírico) que controlan la secreción de GnRH. Otro elemento que parece participar en la regulación de la secreción de GnRH en la pubertad son las células gliales, que afectan a la función neuronal a través de la producción de factores de crecimiento: el factor de crecimiento de transformación (TGFA) y las neurregulinas, que actuarían sinérgicamente para estimular la liberación de GnRH (Fig. 4).

La FSH en la mujer mantiene la función de las células de la granulosa y la maduración del folículo ovárico, al tiempo que estimula la secreción de estradiol. La FSH en el varón estimula las células de Sertoli para promover la espermatogénesis. Por el contrario, la LH en la mujer estimula las células de la teca para producir andrógenos, incluyendo testosterona, androstendiona y dehidroepiandrosterona (DHEA). En el varón, la LH estimula las células de Leydig para producir testosterona.

Hormona de crecimiento (GH)

Los niveles plasmáticos de GH aumentan durante la pubertad en ambos sexos. El incremento se debe, al menos en parte, a la acción estimuladora de los esteroides gonadales que aumentan durante el proceso puberal.

La secreción de GH aumenta a expensas de la amplitud de los episodios de secreción pero no de la frecuencia.

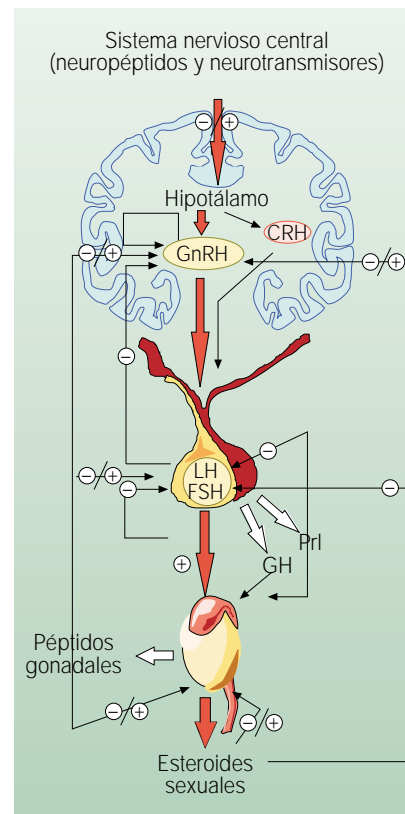


FIGURA 3. Eje hipotálamo-hipófiso-gonadal

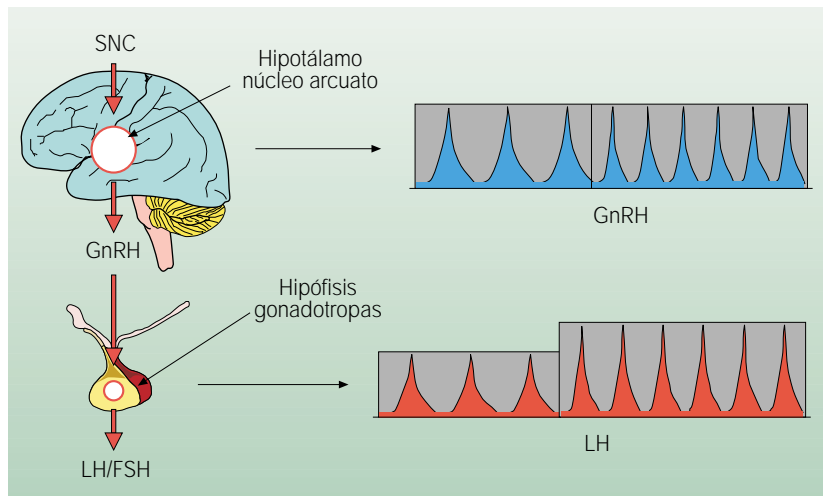


FIGURA 4. Control del inicio de la pubertad

Este incremento se produce en las niñas durante la fase temprana de la pubertad y ligeramente más tarde en los varones, como corresponde al tiempo diferente del estirón puberal en ambos sexos. Los individuos con deficiencia de GH experimentan un retraso en la pubertad, lo que sugiere que una secreción normal de esta hormona es importante para el inicio de la pubertad a una edad normal.

Factor de crecimiento semejante a la insulina número 1 (IGF-I)

Los niveles plasmáticos de IGF-I aumentan durante la pubertad y se correlacionan estrechamente con los niveles plasmáticos de esteroides sexuales, pudiendo ser debido, bien al efecto directo de los esteroides sexuales sobre la producción de IGF-I, o bien a un efecto indirecto mediado por el incremento en la secreción de GH. Las concentraciones séricas de IGF-I se correlacionan con la velocidad de crecimiento durante las fases iniciales del estirón puberal, pero en la pubertad tardía, cuando la VC disminuye, los niveles de IGF-I permanecen elevados y no se correlacionan con la VC.

Leptina

La leptina es un péptido con un peso molecular de 16 kDa liberado de los adipocitos. Actúa en el hipotálamo induciendo saciedad, y también a nivel central induciendo la actividad simpática y el gasto energético.

Asimismo, la leptina induce la secreción de GnRH y gonadotropinas a través de un mecanismo indirecto, que abarca la participación de neuronas que controlan la actividad secretoria de las neuronas productoras de GnRH.

Las concentraciones de leptina se correlacionan muy positivamente con el índice de masa corporal (IMC) y, consiguientemente, transmiten información sobre la energía almacenada disponible al cerebro y a otros órganos. Las concentraciones de leptina se incrementan en las mujeres durante la pubertad, pero disminuyen en los varones después de iniciarse la pubertad, en el estadio 2 de maduración gonadal. Estas diferencias podrían reflejar cambios en la composición corporal que ocurren durante la pubertad.

Inhibinas

Son hormonas glicopeptídicas producidas principalmente por las gónadas bajo la influencia de la FSH, participando en los mecanismos de retrocontrol de regulación de la FSH hipofisaria. En su forma biológicamente activa, la inhibina es un dímero formado por una subunidad α unida a una subunidad β , ya de tipo A (IA), ya del tipo B (IB). Durante la pubertad, se produce en los varones un incremento significativo de las concentraciones de inhibina B entre los estadios I al III, correlacionándose con el volumen testicular y las concentraciones de testosterona. En las niñas, tanto la inhibina A como la B se incrementan significativamente con el aumento de tamaño mamario entre los estadios I al IV, correlacionándose positivamente con las concentraciones de FSH y estradiol.

Cambios en la composición corporal

Los cambios más importantes en la composición corporal, incluyendo alteraciones en las proporciones relativas de agua, músculo, hueso y grasa corporal, acontecen durante la pubertad. Bajo la influencia de los esteroides gonadales y la GH, se produce un incremento en el contenido mineral óseo y en la masa muscular, y el depósito de grasa alcanza el momento de máxima expresión en su dimorfismo sexual

Durante la pubertad, se producen cambios importantes en la distribución regional de la grasa corporal. Ésta se incrementa rápidamente durante los primeros años de vida, para declinar en los siguientes cinco años. En términos generales, desde los 5 a los 10 años de edad, los varones tienen de 1 a 3 kg más de masa grasa que las niñas, pero ambos ganan masa grasa en proporciones similares. Los cambios en la distribución de la grasa corporal generan el característico patrón androide y ginoide de distribución de grasa del adolescente y del adulto.

En las niñas, la masa grasa es aproximadamente tres veces mayor en el estadio V de Tanner que en estadio I.

En el varón, se produce un pico de desaceleración de la masa grasa por debajo de los niveles basales en el momento que se produce el pico máximo de ve-

locidad de crecimiento, y posteriormente se genera un incremento lento y menor que en las mujeres.

El pico de masa muscular en las mujeres coincide con la menarquia, y posteriormente se produce un descenso. En los varones, la masa muscular continúa incrementándose durante el desarrollo puberal, alcanzando una mayor masa magra corporal que las niñas.

Probablemente, los cambios en la composición corporal que acontecen durante la pubertad sean mediados por la GH, los factores de crecimiento semejantes a la insulina y los esteroides sexuales.

Cambios en la mineralización ósea

La obtención de un depósito óptimo de contenido mineral óseo del esqueleto durante la infancia, la adolescencia y la vida adulta, va a depender de la interacción de factores nutricionales, hormonales y de los diferentes estilos de vida.

La masa ósea de un sujeto se incrementa con la edad, el peso y la talla. Durante los tres primeros años de vida se adquiere aproximadamente el 35% del contenido mineral óseo. Desde los cuatro años al inicio de la pubertad un 20% y durante la adolescencia se adquiere aproximadamente el 45% del contenido mineral óseo.

Los niños tienen un marcado retraso en la mineralización esquelética en comparación con las niñas. Los niños continúan adquiriendo cantidades considerables de masa ósea entre los 15 y los 18 años de edad, y, por consiguiente, el incremento de la masa ósea continúa progresando después del estirón puberal. Los niños con retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad acumulan masa ósea más lentamente, y podrían ser osteopénicos en la vida adulta.

Los factores nutricionales son importantes en el proceso de mineralización, regulando el crecimiento y la mineralización del tejido óseo, y aportando los nutrientes energéticos necesarios para la realización de este proceso. En la regulación del proceso de mineralización de la matriz ósea, diferentes hormonas desempeñan un papel importante, como es el caso de algunos metabolitos de la vitamina D, la pa-

ratohormona (PTH) y la calcitonina que, además, regulan el metabolismo fosfocálcico. Otras hormonas sistémicas, como la GH, factores de crecimiento como el IGF-I, insulina, hormonas tiroideas, andrógenos, estrógenos y glucocorticoides, también se encuentran implicados. Estudios recientes sugieren que los estrógenos, bien directamente, o bien a través de la aromatización de la testosterona, son responsables del efecto permisivo sobre la ganancia ósea.

VARIANTES NORMALES DE LA PUBERTAD

Adrenarquia prematura

Concepto: se caracteriza por la aparición de vello pubiano antes de los 8 años en la niña y de los 9 años en el niño, debido al incremento de la producción de andrógenos suprarrenales. La aparición de vello pubiano puede ser un hecho aislado o puede ir acompañado de vello axilar, piel grasa, acné leve y aumento del olor corporal. Es más frecuente en niñas que en niños, siendo infrecuente por debajo de los 5 años de edad. La mayoría de las veces es una situación benigna y autolimitada, seguida de una pubertad normal.

Etiología: suele ser secundaria a la maduración aislada de la secreción androgénica suprarrenal. Los andrógenos suprarrenales, particularmente la DHEA, la DHEA-S, la delta-4 androstendiona y la testosterona se encuentran moderadamente elevados para la edad cronológica; pero en la mayoría de los casos, sus niveles son adecuados para el estadio de desarrollo del vello pubiano. En algunas ocasiones, el desarrollo del vello pubiano se asocia a niveles normales de andrógenos suprarrenales, este hecho podría ser debido a un aumento de la sensibilidad de los tejidos periféricos a la acción androgénica. El origen del incremento de los andrógenos suprarrenales coincide con un desarrollo de la zona reticular de la corteza suprarrenal y con un aumento de la actividad 17,20 liasa del citocromo P-450c17. La fosforilación en serinas hormonalmente regulada por este citocromo podría ser el mecanismo determinante del proceso fisiológico.

Clínica: existencia de vello pubiano de tipo sexual, localizado en la cara in-

terna de los labios en las mujeres y en el escroto en los varones, pudiendo invadir ligeramente el pubis. Puede acompañarse de vello axilar, acné, y aumento del olor corporal. Puede observarse una aceleración del ritmo de crecimiento, así como un incremento ligero de la maduración ósea, sin efectos negativos sobre el inicio de la pubertad ni sobre la talla final. Sin embargo, el seguimiento pospuberal de estos pacientes demuestra una incidencia elevada de hiperandrogenismo ovárico funcional (el 45 frente a un 3% de la población normal), que suele ser detectable después de un intervalo libre de tres o más años postmenarquia. El hiperandrogenismo se acompaña en la mayoría de los casos de hiperinsulinismo en respuesta a una sobrecarga oral de glucosa y de un perfil lipídico aterogénico. Por tanto, es necesario un seguimiento de estas pacientes desde el período prepupal hasta la adolescencia para detectar y tratar posibles manifestaciones hiperandrogénicas. Los signos de virilización, como hipertrofia de clitoris o exagerada aceleración de la maduración ósea, deben hacer pensar en un aumento patológico de andrógenos.

Diagnóstico: en la evaluación del paciente debe constar la historia clínica detallada, examen físico y valoración del crecimiento y de la edad ósea. Si la edad ósea es adecuada a la edad cronológica, los niveles de DHEAS son adecuados para el estadio de vello pubiano y la predicción de talla adulta se corresponde con la talla genética, lo más probable es una adrenarquia prematura. Debe realizarse el diagnóstico diferencial con una pubertad precoz central, un tumor virilizante suprarrenal o gonadal, o bien la exposición a tratamiento con corticoides tópicos o gonadotropinas exógenas.

En un porcentaje variable de pacientes, la pubarquia prematura puede ser la primera manifestación clínica de una forma no clásica de hiperplasia suprarrenal congénita. Esta enfermedad, de herencia autosómica recesiva, afecta al 0,3% de la población de raza blanca y es debida en el 90% de los casos al déficit parcial de la 21-hidroxilasa (P-450c21), y en el resto al déficit de 3 β hidroxisteroide deshidrogenasa o de 11 β hidroxilasa (P450c11B), enzimas necesarios para la

síntesis de cortisol a partir del colesterol. El diagnóstico se realiza mediante la prueba de estimulación con ACTH, que sólo se realizará en aquellos pacientes que presentan una edad ósea avanzada (superior a 3 DE para la edad cronológica) o signos clínicos de adrenarquia prematura atípica o niveles basales de andrógenos suprarrenales elevados, o cualquier combinación de los tres criterios. En la deficiencia de 21-hidroxilasa, niveles basales superiores a 200 ng/dL en fase folicular en pacientes pospuberales indicarían la necesidad de realizar un test de estimulación con ACTH. En niños prepuberales, cifras basales de 17OH progesterona superiores a 100 ng/dL estaría indicado la realización de un test de ACTH (Algoritmo 1).

Tratamiento: la pubarquia prematura es una variante de la normalidad y por lo tanto no precisa tratamiento. Se deben realizar controles periódicos cada 6 meses hasta el final de la pubertad; ya que, un porcentaje de estas niñas pueden presentar posteriormente un hiperandrogenismo ovárico funcional, un hiperinsulinismo prepupal y una obesidad en la adolescencia.

Telarquia prematura

Concepto: fue descrita por primera vez por Wilkins como la aparición de desarrollo mamario en niñas antes de los 8 años de edad, sin ir acompañado de otros signos de maduración sexual. En la mayoría de los casos, el tamaño mamario es fluctuante. En la recién nacida, puede existir desarrollo mamario como consecuencia del aumento de los niveles de estradiol fetales de origen placentario. La incidencia de telarquia prematura es de aproximadamente 20/100.000 pacientes/año, apareciendo en el 60% de los casos antes de los 2 años de edad. Estudios de seguimiento en varias series de estas pacientes demuestran que aproximadamente el 30% tiende a la regresión espontánea, el 10% sufre un incremento progresivo del tamaño de la glándula mamaria, y en el 60% restante el desarrollo mamario no varía.

Etiología: el mecanismo involucrado en el desarrollo de la telarquia prematura es desconocido. Se han propuesto: aumento de la sensibilidad de la mama a los estrógenos, secreción transitoria de

estradiol por quistes foliculares ováricos, aumento de producción de estradiol desde precursores suprarrenales, aumento de estradiol de la dieta por contaminación de alimentos con anabolizantes hormonales (carne de pollo, vísceras) y activación parcial del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico, con excesiva producción de FSH. Como hipótesis patogénica, se baraja un desequilibrio en la relación FSH/LH, con secreción pulsátil predominante de FSH, que induciría en las niñas el desarrollo de uno o varios quistes foliculares en cada ovario.

Clinica: *telarquia unilateral o bilateral, benigna, fluctuante y autolimitada. Sin alteraciones en el ritmo de crecimiento ni en la maduración ósea.* La telarquia exagerada fue definida por Garibaldi et al, como una telarquia prematura con mamas bien desarrolladas, junto con una edad ósea acelerada e incremento en el ritmo de crecimiento, aunque sin progresión a pubertad completa.

Diagnóstico: se debe realizar una historia clínica detallada, recogiendo principalmente la edad de aparición de la telarquia y la posible exposición de la niña a la acción de los estrógenos externos, y valorar la edad ósea. El test de estimulación con GnRH demuestra una respuesta predominante de FSH sobre LH en los casos de telarquia prematura; por el contrario, en la pubertad precoz central, los valores de LH predominan sobre los de FSH. En caso dudoso, es necesario un seguimiento clínico y repetir el test de GnRH para realizar el diagnóstico correcto. Utilizando técnicas convencionales, los niveles de estradiol suelen ser normales, aunque con la utilización de técnicas ultrasensibles se observan valores superiores en las niñas prepúberes con telarquia prematura, que no llegan a alcanzar los rangos puberales. La ecografía ovárica nos ayuda en el diagnóstico diferencial de telarquia prematura y pubertad precoz inicial, destacando el aumento de volumen del útero y de los ovarios en los casos de pubertad precoz central. En la telarquia prematura, se puede observar una mayor incidencia de microquistes ováricos. La ecografía, además, nos permite descartar la posibilidad de un quiste ovárico productor de estrógenos (Algoritmo 2).

Tratamiento: se debe tranquilizar a los padres sobre la benignidad y autolimitación del cuadro clínico, compatible con un futuro desarrollo puberal normal. Se deben realizar controles clínicos periódicos hasta el inicio del desarrollo puberal. El tratamiento con análogos de GnRH en pacientes con telarquia exagerada no produce efectos significativos sobre el tamaño de la glándula mamaria, la VC o la maduración ósea, cuando éstas se encuentran discretamente aceleradas.

Menarquia prematura

Concepto: sangrado vaginal periódico en niñas entre 1 y 9 años de edad, sin otros signos de desarrollo sexual secundario. Posteriormente, presentan una pubertad normal con menstruaciones normales.

Etiología: la causa todavía es desconocida, pero diferentes estudios han demostrado una activación parcial y transitoria del eje hipotálamo-hipofisario con aumento de la pulsatilidad durante el sueño de la FSH y la LH, siendo los pulsos de LH de baja amplitud, pero con un patrón de frecuencia puberal. Puede existir un incremento transitorio de los niveles de estradiol.

Diagnóstico: deben excluirse otras causas de menarquia prematura, como el síndrome de McCune Albright, antes de que aparezcan otras manifestaciones de precocidad sexual. Deben descartarse los sangrados vaginales independientes de alteraciones hormonales, como la exposición a estrógenos exógenos, alteraciones hemorrágicas, traumatismos o abusos sexuales. Asimismo, deben descartarse los cuerpos extraños vaginales (acompañados de leucorrea fétida), vulvovaginitis y lesiones vulvares. Las infecciones del cuello uterino y los tumores vaginales o cervicales, como el sarcoma botroide deben excluirse. Independientemente de las causas orgánicas referidas, se han descrito niñas con menarquia prematura de origen funcional, en las que es posible detectar pulsatilidad de la LH de baja amplitud durante el sueño; sin embargo, tras estímulo con GnRH, la respuesta de las gonadotropinas es de tipo prepuberal, es decir, con predominio de la FSH.

Tratamiento: ante una menarquia prematura aislada no debe realizarse ningún

tipo de tratamiento, debiéndose realizar controles periódicos clínicos.

Pubertad adelantada

Concepto: cuando el proceso puberal fisiológico se inicia sólo unos meses antes de la edad cronológica de 8 años en las niñas y de 9 años en los niños. Corresponde a niños que están comenzando su desarrollo puberal en uno de los extremos de la curva de distribución normal del inicio puberal. La evolución de la pubertad en estos niños tiene la misma secuencia normal de progresión de los signos puberales en ambos sexos.

Diagnóstico: los estudios hormonales demuestran una activación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, por lo que los niveles de esteroides sexuales aumentan de forma progresiva, tal como ocurre durante la pubertad normal. La edad ósea de estos niños puede estar ligeramente acelerada y, en general, está más de acuerdo con el desarrollo puberal que con la edad cronológica.

Tratamiento: no precisan tratamiento específico. Los criterios fundamentales para decidir si algunos de estos pacientes deben ser tratados con análogos de GnRH son: su pronóstico de talla y su función psicosocial en relación con su desarrollo sexual algo prematuro. No obstante, no se debe recomendar el tratamiento con análogos de GnRH en la mayoría de los pacientes con pubertad adelantada, hasta que no exista más información sobre las potenciales ventajas e inconvenientes de este tipo de tratamiento.

Ginecomastia puberal

Concepto: crecimiento glandular unilateral o bilateral en varones en fase de desarrollo puberal. El 50-70% de los varones en fase de desarrollo puberal presentan algún grado de ginecomastia, principalmente en los estadios III y IV de Tanner. Esta amplia variabilidad es debida a variaciones étnicas, a las edades y estadios de desarrollo sexual de los adolescentes estudiados, y sobre todo en los criterios establecidos para definirla. Existen diferencias raciales, y se ha reseñado una menor frecuencia en la raza negra respecto a la blanca.

Etiopatogenia: la conversión extraglandular de andrógenos plasmáticos, me-

	<i>Ginecomastia puberal</i>	<i>Ginecomastia patológica</i>
Edad	Puberal	A cualquier edad
Inicio pubertad	Antes de la ginecomastia	Después de la ginecomastia
Desarrollo genital	Estadio III-IV de Tanner	Acorde a su edad o hipogenitalismo
Frecuencia	Muy frecuente	Poco frecuente
Evolución	Transitoria	Permanente
Enfermedad crónica	Ausente	Presente
Exploración	Botón mamario	Asimetría, dura
Dolor	Local leve	Local más intenso
Galactorrea	Ausente	Puede estar presente
Exploración general	Normal	Sintomas de enfermedad de base
Análítica general y hormonal	Normal	Alterada o normal
Tratamiento	No precisa	Etiológico

TABLA I.
Diagnóstico diferencial entre la ginecomastia puberal y la patológica

diente aromatización en músculo, grasa y piel, es la fuente principal de estrógenos en el varón. La ginecomastia puberal se asocia con una proporción elevada del cociente estrógenos/andrógenos. También, podría intervenir en su producción un aumento de la sensibilidad de la glándula mamaria a unos valores normales de estradiol.

Clínica: se debe realizar una historia clínica y exploración física adecuada.

El aumento de volumen mamario en un adolescente sano se inicia tras el comienzo de la pubertad normal (estadio III de Tanner). Al inicio suele ser unilateral, no sobrepasando los márgenes de la areola, de consistencia firme, no adherida, ligeramente dolorosa a la presión y de un diámetro menor de 4 cm.

Si el tamaño es igual o superior a 5 cm se tratará de una macromastia (Tabla I).

Diagnóstico: se debe investigar la posible administración tópica o por vía general de fármacos (Tabla II), y se debe reseñar la edad de comienzo, así como otros signos de producción hormonal, como vello pubiano o axilar, tamaño del pene y testículos, olor corporal y aumento de la VC. Debe realizarse el diagnóstico diferencial con diferentes endocrinopatías, enfermedades crónicas y tumores, entre otros. Se deben realizar estudios de función hepática, renal y tiroidea en niños que se sospeche enfermedades crónicas. Asimismo, en los casos que se sospeche patología, debe valorarse la realización de niveles de FSH, LH, testosterona libre, DHEAS, y prolactina. Deberá realizarse un ca-

<p>Hormonas</p> <ul style="list-style-type: none"> Estrógenos y derivados Andrógenos y derivados Antiandrógenos Clomifeno Corticoides Hormona de crecimiento Gonadotropina coriónica Insulina Progesterona <p>Acción sobre el sistema nervioso central</p> <ul style="list-style-type: none"> Haloperidol Antidepresivos tricíclicos Sulpiride Diacepam Metadona Marihuana Heroína <p>Antibióticos</p> <ul style="list-style-type: none"> Antituberculosos: isoniazida, etionamida Antimicóticos: ketoconazol, metronidazol <p>Antiulcerosos</p> <ul style="list-style-type: none"> Cimetidina Ranitidina Omeprazol 	<p>Quimioterápicos</p> <ul style="list-style-type: none"> Ciclofosfamida Clorambucilo Cisplatino Vincristina Metotrexate <p>Cardiovascular</p> <ul style="list-style-type: none"> Digitoxina Amiodarona Inhibidores de la ECA: captopril, enalapril Antihipertensivos: metildopa, reserpina Antagonistas del calcio: nifedipino, verapamilo <p>Otros</p> <ul style="list-style-type: none"> Alcohol Ginseng Penicilamina Vitamina D Vitamina E Lovastatina Teofilina Penicilamina
--	--

TABLA II.
Fármacos y otras sustancias que se asocian con ginecomastia

riotipo si se sospecha un síndrome de Klinefelter.

Tratamiento: no se debe realizar ningún tipo de tratamiento ante una ginecomastia puberal. En el 90% de los casos, se resuelve espontáneamente en un período de tres años si el diámetro es menor de 4 cm. Se realizarán controles clí-

nicos cada 3-6 meses y medir el tamaño de la mama. Si no se resolviera, el tratamiento médico más eficaz sería reducir el cociente estrógenos/andrógenos mediante la utilización de andrógenos, antiestrógenos o inhibidores de la aromatasa. En la actualidad, los más utilizados son el tamoxifeno y la testolacto-

na. El tamoxifeno es un antiestrógeno que actúa compitiendo con los estrógenos por sus receptores. Se administra a dosis de 10-20 mg/día, repartido en dos tomas, y suele ser bien tolerado. Se han producido regresiones de hasta el 80% de la ginecomastia y, por su seguridad, es el tratamiento de elección. La testolactona es un inhibidor de la aromataasa, que bloquea la conversión de andrógenos a estrógenos. Si existen problemas psicológicos importantes, se puede realizar tratamiento médico si la glándula es menor de 6 cm de diámetro y una evolución clínica menor de 4 años. Si la ginecomastia ha evolucionado un largo tiempo y se ha producido un aumento de la hialinización del estroma y del tejido fibroso, el tratamiento médico es inefectivo. El tratamiento quirúrgico será necesario en casos de macromastia y de más de 4 años de evolución o cuando la glándula se haya fibrosado, siendo el tratamiento de elección la mastoplastia peiareolar o transareolar.

BIBLIOGRAFÍA

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio del autor.

- 1.** Midyett LK, Moore WV, Jacobson JD. Are pubertal changes in girls before age 8 benign? *Pediatrics* 2003; **111**: 47-51.
- La Sociedad de Endocrinología Pediátrica Lawson Wilkins ha realizado unas recomendaciones sobre la edad de inicio precoz de la pubertad. Para las niñas de raza blanca sería un

período comprendido entre los 7-8 años de edad, y para la raza negra por debajo de los 6 años.

- 2.** Ibáñez L, Dimartino-Nardi J, Potau N, Saenger P. Premature adrenarche-normal variant or forerunner of adult disease? *Endocr Rev* 2000; **21**: 671-96.

Estudios recientes han demostrado que la adrenarquia prematura en la infancia puede tener consecuencias en la vida adulta, tales como el hiperandrogenismo ovárico funcional y resistencia a la insulina, que pueden ser diagnosticados durante la adolescencia.

- 3.** Ghizzoni L, Milani S. The natural history of premature adrenarche. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; **13**: 1247-51.

Los autores realizan un seguimiento de 38 niñas con pubarquia precoz aislada, durante un período de 6 años, y observan que el crecimiento prepuberal era mayor en este grupo con respecto al control. Por el contrario, el estirón puberal fue menor y alcanzaban una talla final similar a su talla genética.

- 4.*** Ibáñez L, Potau N. Adrenarquia. En: Actualizaciones en Endocrinología: Glándulas suprarrenales. Diéguez C, Yturriaga R, eds. McGraw-Hill Interamericana. 2000. p. 113-122.

Se realiza una excelente revisión de la adrenarquia prematura, desde sus bases fisiológicas hasta la clínica habitual de presentación. Asimismo, se analiza la evolución pospuberal de estas niñas tanto de la función ovárica como de la hiperinsulinemia.

- 5.* Albisu Y. Variantes normales de pubertad. *An Esp Pediatr* 1997; supl 102: 40-2.

Revisión de dos variantes normales de la pubertad: la telarquia prematura y la pubarquia prematura, tanto desde el punto de vista clínico, diagnóstico y tratamiento.

- 6.** Stanhope R. Premature thelarche: clinical follow-up and indication for treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; **13**: 827-30.

En esta revisión, el autor diferencia la telarquia prematura, variante de la normalidad, de la telarquia atípica o no clásica, que puede evolucionar a una pubertad precoz central. Por lo tanto, es muy importante el seguimiento de estos pacientes.

- 7.*** Cassorla F, Codner E. Pubertad precoz y adelantada. En: Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F, eds. 2ª edición. Barcelona: Doyma, 2000. p. 867-81.

Los autores revisan los criterios diagnósticos de pubertad adelantada y, sobre todo, recomiendan no realizar ningún tipo de tratamiento médico para mejorar la talla final; ya que, el tratamiento con análogos de GnRH no ha logrado mejorar la talla final.

- 8.** Labarta JI, Mayayo E, Ferrández A. Ginecomastia. En: Tratado de Endocrinología Pediátrica. Pombo M, ed. 3ª edición. McGraw-Hill Interamericana, 2002. p. 821-34.

Se revisan los diferentes tipos de ginecomastia: fisiológica (neonatal y puberal), patológica (hipogonadismo, trastornos tiroideos y suprarrenales, tumores, entre otros), farmacológica, idiopática y familiar. Asimismo, se revisan diferentes tipos de tratamientos según la etiología.

- 9.* Lazala C, Saenger P. Pubertal ginecomastia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; **15**: 553-60.

La ginecomastia es una situación benigna en varones durante la pubertad y es debida a un desbalance entre los estrógenos y la testosterona. Los estudios analíticos deben incluir la determinación de los niveles de testosterona, estradiol y gonadotrofinas. El cariotipo se realizará si el volumen testicular del paciente es menor de 6 mL.

Caso clínico

Niña de 7 años y 8 meses de edad que consulta por inicio de botón mamario derecho desde hace dos meses y, posteriormente, bilateral desde hace un mes. Es doloroso a la palpación. Sin aparición de otros caracteres sexuales secundarios. Sin medicaciones previas.

Antecedentes familiares: madre: talla 155 cm, menarquia 12 años, G-A-V:

2-0-2. Padre: talla 170 cm, desarrollo puberal normal. Sin otros antecedentes familiares de interés.

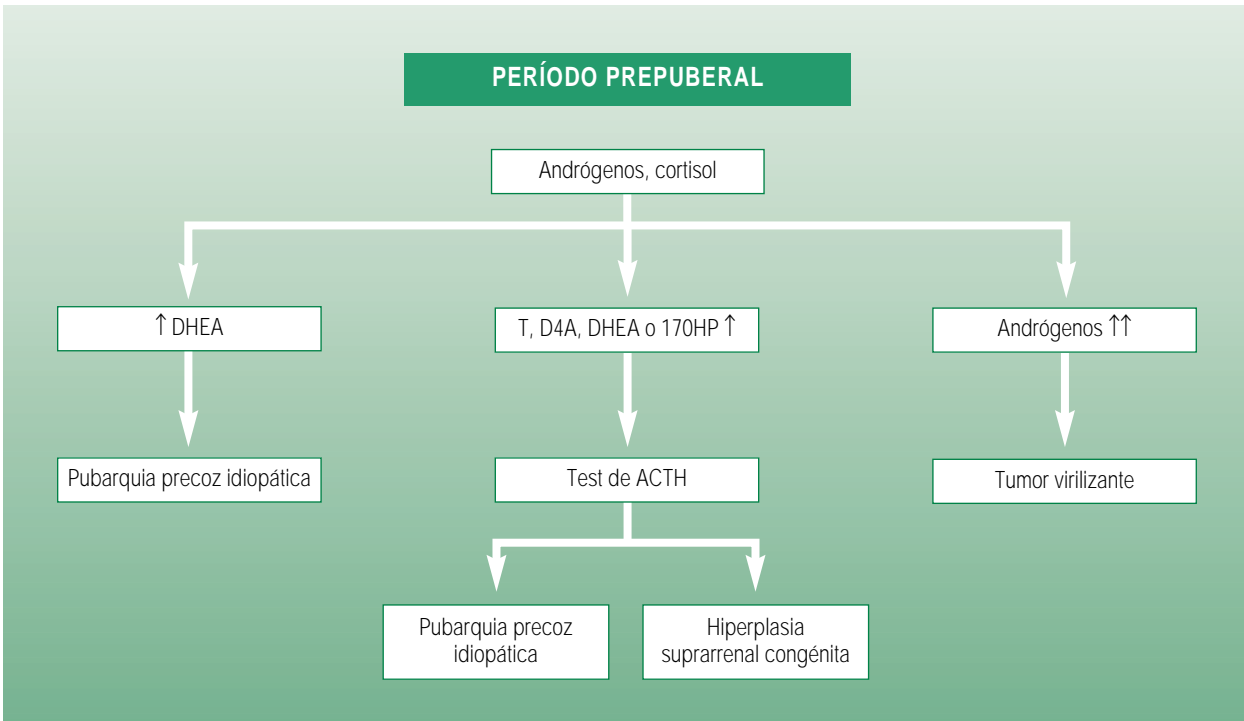
Antecedentes personales: embarazo y parto normales. Peso RN: 3.100 g, Longitud RN: 50 cm. Pruebas metabólicas normales. Desarrollo psicomotor normal. Sin enfermedades que reseñar.

Exploración: edad 7 años y 8 meses, talla 125 (p50), peso 26 kg (p50). Genitales femeninos normales. Pubarquia I, telarquia bilateral de 2 cm de diá-

metro, de consistencia blanda, dolorosa a la presión, sin pigmentación de areolas y sin galactorrea. Resto de la exploración normal.

Estudios complementarios: hemo-grama y bioquímica general normal. Edad ósea: 8 años y 3 meses para una edad cronológica de 7 años y 8 meses. Ecografía pélvica: útero prepuberal, ovarios de tamaño de acuerdo a la edad cronológica de la paciente, con algún quiste folicular no superior a 5 mm de diámetro.

**ALGORITMO 1:
PUBARQUIA
PREMATURA.
PERÍODO
PREPUBERAL**



**ALGORITMO 2:
TELARQUIA
PRECOZ.
DIAGNÓSTICO**

