

Aproximación a la pubertad precoz: resumen de un caso



B. Fernández Rodríguez¹, B. García Pimentel¹, A. de la Fuente García²

¹MIR Pediatría. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

²Pediatra. Centro de Salud San Andrés. Servicio Madrileño de Salud. Área 11. Madrid.

PUNTOS CLAVE

- La pubertad precoz se define como la aparición de caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en las niñas y de los 9 en los niños.
- Es difícil distinguir una pubertad precoz patológica de una pubertad adelantada fisiológica influenciada por factores geográficos, raciales o familiares.
- La pubertad precoz puede ser de etiología central o periférica. En la primera, hay una activación del eje hipotálamohipofisogonadal (HHG) y un desarrollo de los caracteres que sigue una secuencia normal de aparición. En la pubertad precoz periférica, existen niveles elevados de esteroides sexuales sin activación del eje HHG, y la aparición de los signos puberales no sigue la secuencia característica de la pubertad fisiológica.
- Siempre que se demuestre una activación del eje HHG, habrá que descartar lesiones del sistema nervioso central (SNC) mediante la realización de una resonancia magnética nuclear (RMN).
- Si la pubertad precoz central es de causa idiopática, se tratará con análogos de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).

HISTORIA CLÍNICA

Se presenta el caso de una niña de 8 años que consulta por aparición de vello púbico y desarrollo mamario de 6 meses de evolución.

Antecedentes personales sin interés.

Antecedentes familiares: madre con menarquia a los 15 años. No existen antecedentes familiares de pubertad precoz/adelantada ni de patología endocrinológica.

Exploración física

Peso: 51,5 kg (P97); talla: 145 (P97); pronóstico talla genética: 169,7 cm; pronóstico talla según edad ósea: 162 ±5 cm. Índice de masa corporal: 24,5 (>P97). Curva de crecimiento mantenida en P97. No se objetivan dismorfias faciales ni lesiones cutáneas. Genitales externos femeninos bien configurados. Estadio Tanner mamario III (izquierdo) y IV (derecho) con tejido adiposo. Estadio Tanner pubiano IV. Acné juvenil leve. El examen neurológico es normal.

Pruebas complementarias

Peticiones realizadas en Atención Primaria

- Hemograma y bioquímica: normales.
- Hormonas tiroideas, estradiol, testosterona, dehidroepiandrosterona (DHEA-S), 17-hidroxi-progesterona, hormona luteinizante (LH) y hormona foliculoestimulante (FSH): dentro de límites normales.
- Radiografía de mano y muñeca izquierda: edad ósea de 11 años que corresponde a +3 desviaciones estándar (DE) para edad cronológica de 8 años, según el atlas de Greulich y Pyle.
- Ecografía abdominopélvica: útero prepuberal de situación, tamaño y ecogenicidad normales. Ovarios normales. Áreas suprarrenales normales.

Pruebas realizadas en Atención Especializada

- Valores normales de Insulina basal y Péptido C. Valores elevados para su edad de proteína fijadora del factor de crecimiento insulínico 3 (IGFBP-3) y somatomedina (IGF-1).
- Tras la realización de estímulo con análogos de GnRH, se objetivan valores hormonales elevados de estradiol, 81 pg/ml; FSH, 3 mUI/ml; LH, 3,7 mUI/ml; LH/FSH >1.
- RMN craneal: normal.

Evolución

Con el diagnóstico de pubertad precoz central, se inicia tratamiento con triptorelina (análogo de la hormona liberadora de gonadotropinas, denominado agonista GnRH), 3,75 mg cada 4 semanas, intramuscular.

Al año de tratamiento, los niveles hormonales han disminuido: estradiol, 28 pg/ml; FSH, 0,3 mUI/ml; y LH, 0,2 mUI/ml. La IGF-1 permanece elevada. Presenta involución mamaria, mamas blandas. Estadio Tanner pubiano IV. Peso: 54,7 kg y talla: 152,8 cm. A los 2 años se decide suspender el tratamiento con los análogos de GnRH y se realiza seguimiento evolutivo.

INTRODUCCIÓN

La pubertad es un proceso biológico de transición entre la infancia y la edad adulta que conlleva un desarrollo físico, social y mental en los niños y las niñas, y cuyo fin es alcanzar la capacidad reproductiva. Cualquier desviación es vista con gran ansiedad por el paciente y por sus familiares, por lo que genera con cierta frecuencia demanda en las consultas de Atención Primaria.

Durante la infancia, el eje HHG se encuentra en una fase de latencia. Al alcanzar la edad puberal, el hipotálamo libera GnRH, que va a producir a nivel hipofisario la liberación de gonadotropinas (LH y FSH). Estas estimulan a nivel gonadal la liberación de estradiol y testosterona, que van a actuar en diversos órganos diana. Todos estos componentes hormonales son responsables de las manifestaciones típicas de la pubertad, que siguen un desarrollo secuencial en ambos sexos, sintetizado en la [tabla 1](#).

PUBERTAD PRECOZ Y PUBERTAD ADELANTADA

La pubertad precoz (PP) se define como la aparición de caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en las niñas (botón mamario o estadio 2 de Tanner) y de los 9 años en los niños (volumen testicular mayor a 4 ml o longitud mayor de 2,5 cm)¹⁻³. La incidencia de pubertad precoz se estima en 1:5.000 a 1:10.000, y es más prevalente en niñas (3:1)³. No obstante, existe una amplia variedad en la edad de inicio en personas sanas, según raza, factores geográficos y familiares¹⁻³. En los últimos años, se está planteando la hipótesis de que existe un adelanto en la edad de inicio de la pubertad. Diversos estudios sugieren que la telarquía estaría ocurriendo más precozmente (aproximadamente un año), y que existe un porcentaje alto de niñas con telarquía aislada antes de los 8 años^{3,4}.

Aunque no existe consenso en la definición, a efectos prácticos, se considera que la pubertad está adelantada cuando el desarrollo mamario ocurre entre los 8 y los 9 años de edad en las niñas^{1,3}, y el aumento del volumen testicular entre los 9 y los 10 años en los niños ([tabla 2](#)). La pubertad adelantada, por tanto, es una variante de la normalidad que corresponde a niños que están comenzando su desarrollo puberal en uno de los extremos de la curva de distribución normal del inicio puberal.

PUBERTAD PRECOZ CENTRAL Y PERIFÉRICA

Se distinguen dos variantes de la PP: verdadera, dependiente de gonadotropinas, o central (PPC), y pseudopubertad precoz, o periférica (PPP).

Tabla 1. **Desarrollo secuencial de los caracteres sexuales secundarios***

	Niñas	Niños
1º	Botón mamario (telarquía) a los 10-11 años	Aumento del volumen testicular (12 años)
2º	Vello púbico** 6-12 meses después (pubarquía)	Aparición de vello púbico**, 2-3 años después
3º	Menarquía (2 años después), media de 12,75 años	Espermaturia
Pico de velocidad de crecimiento***	Estadio II-III (11-12 años)	Estadio IV-V (13-14 años)

*Edades aproximadas de aparición de los caracteres sexuales secundarios.

**Independiente del eje hipotálamohipofisogonadal. Depende de la secreción de andrógenos de la glándula suprarrenal (adrenarquía).

***En niñas dependiente de estradiol y en niños de testosterona.

Tabla 2. **Clasificación de la pubertad según su edad de inicio. Inicio definido por la aparición de telarquía en niñas y volumen testicular mayor de 4 ml en niños**

	Niñas	Niños
Precoz	<8 años	<9 años
Adelantada	8-9 años	9-10 años
NORMAL	9-13 años	10-13,5 años
Retrasada	>13 años	>14 años

Pubertad precoz central

Se produce por una activación prematura del eje HHG que desencadena una secreción pulsátil de GnRH cuyo resultado es un aumento de la producción de esteroides sexuales a nivel gonadal. Es 5-10 veces más frecuente en niñas. Mientras que el 90% de los casos en niñas son idiopáticos, se puede encontrar una alteración patológica en el 25%-75% de los casos en niños (anomalías congénitas, tumores del SNC, lesiones quísticas, infecciones, lesiones vasculares, etc.)². El desarrollo sexual sigue una secuencia de desarrollo puberal normal, y se acompaña de una aceleración de la maduración ósea que condiciona un cierre temprano de las epífisis óseas y una talla final menor que la determinada genéticamente. La afectación de la curva de crecimiento es el principal motivo de inicio de tratamiento, que se tratará más adelante.

Pubertad precoz periférica

No es una verdadera PP, ya que no está implicado el eje HHG. Esto provoca que la aparición de los caracteres sexuales secundarios pierda su secuencia normal de aparición^{1,3}. Este tipo de pubertad es secundario a un aumento de la producción de hormonas femeninas o masculinas que suprimen el eje HHG¹. Las dos entidades clínicas que característicamente desencadenan PPP son el síndrome de McCune-Albright (compuesto por la tríada: PPP, displasia fibrosa poliostótica y manchas “café con leche”) y la testotoxicosis (limitada a varones, consistente en una mutación de los receptores de LH que provoca una estimulación continua de células de Leydig). Existen otras causas, como la exposición a esteroides exógenos (contraceptivos y cremas), hipotiroidismo primario de larga evolución, tumores suprarrenales e hiperplasia suprarrenal congénita, y tumores de células

Tabla 3. Clasificación diagnóstica de la pubertad precoz

1. Pubertad precoz isosexual central o GnRH-dependiente	<ul style="list-style-type: none"> • Idiopática • Tumores del SNC (hamartoma, glioma, craneofaringioma, astrocitoma) • Otros trastornos del SNC (infecciones, traumatismos, irradiación) • Diagnóstico y tratamiento tardío de la hiperplasia suprarrenal congénita
2. Pubertad precoz isosexual periférica o GnRH-independiente	<ul style="list-style-type: none"> • Tumores ováricos o suprarrenales secretores de estrógenos • Tumores secretores de gonadotrofinas y de gonadotropina coriónica humana (corioepitelioma, teratoma, hepatoma, disgerminoma) • Síndrome de McCune-Albright • Hipotiroidismo • Yatrogenia
3. Pubertad precoz heterosexual	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperplasia suprarrenal congénita (déficits de 21-hidroxilasa, 11β-hidroxilasa) • Tumores virilizantes suprarrenales u ováricos
4. Pubertad precoz incompleta	<ul style="list-style-type: none"> • Telarquia precoz aislada • Pubarquia precoz aislada

SNC: sistema nervioso central.

Tabla 4. Variantes de la normalidad

Pubertad adelantada
Son niños normales que inician la pubertad a una edad cronológica entre -2 y -3 DE de la media poblacional para el mismo sexo y edad. El estirón puberal se adelanta, a la vez que alcanzan antes la talla adulta final, que coincide con su talla genética.
Telarquia prematura aislada
Desarrollo mamario aislado que se produce por debajo de los 8 años. Aunque se desconoce la etiología, se piensa que se debe a incrementos transitorios de estrógenos (en probable relación con la presencia de quistes liberadores de estrógenos). Es una situación muy frecuente en los lactantes y a partir de los 6 años. El diagnóstico es de exclusión (se debe descartar pubertad precoz central o periférica, así como administración exógena de estrógenos).
Adrenarquia prematura aislada
Presencia de vello púbico y/o axilar en niñas menores 8 años y niños menores de 9 años. De etiología desconocida, el diagnóstico también es de exclusión. El diagnóstico diferencial se realiza con la hiperplasia suprarrenal congénita, tumores virilizantes, pubertad precoz y administración exógena de andrógenos.
Menarquia prematura aislada
De causa desconocida, el diagnóstico diferencial debe incluir causas de aumento de los niveles de estrógenos (pubertad precoz periférica, administración exógena de estrógenos y presencia de quistes ováricos), pero también es preciso descartar cuerpos extraños intravaginales. El desarrollo puberal acontece a una edad normal.

DE: desviación estándar.

germinales. En la **tabla 3** se expone una clasificación etiológica de la pubertad precoz⁶.

DIAGNÓSTICO

En el abordaje diagnóstico de un niño/a con signos puberales precoces se debe valorar si se trata de una variante de la normalidad (**tabla 4**), lo que ocurre en la mayoría de los casos cuando se trata de edades límite, o si estamos ante una pubertad precoz patológica.

El diagnóstico de la PP requiere criterios clínicos y de laboratorio (basados principalmente en niveles aumentados y mantenidos de esteroides sexuales). Mientras que para el diagnóstico de PPC hay que demostrar la activación del eje HHG.

De forma esquematizada, los datos clínicos y de laboratorio que deben considerarse para orientar el diagnóstico incluyen:

1. *Historia familiar y personal detallada del inicio de los cambios puberales.*

2. Exploración física:

- Parámetros antropométricos (peso, talla, índice de masa corporal y curvas de crecimiento). Es característico que los datos somatométricos sean iguales o superiores al percentil 97.
- Estudio de la talla:
 - Cálculo de la talla adulta según su potencial genético⁷. Se determina la talla diana (también llamada talla genética) mediante la siguiente fórmula:
Talla diana: (talla padre (cm) + talla madre (cm) ± 13*)/2
 *Se suman 13 si es varón y se restan 13 si es mujer.
 - Predicción de la talla adulta según el método de Bayley-Pinneau. Basado en la alta correlación que existe entre la edad ósea (determinada por el método de Greulich y Pyle) y el porcentaje de talla adulta alcanzado. El atlas de edad ósea proporciona unas tablas para cada edad ósea que permiten el cálculo. Disponible un tabla similar en anexo electrónico de FAPap⁷.

Tabla 5. **Estadios de Tanner para el sexo femenino**

	Desarrollo mamario (S)	Desarrollo vello púbico (P)
Estadio I	Mamas infantiles. Pezón levemente sobrelevado	Ligera vellosidad infantil
Estadio II	Brote mamario. Las areolas y pezones sobresalen a modo de cono (tejido glandular subyacente) Aumento del diámetro de la areola	Vello escaso, lacio y ligeramente pigmentado, a lo largo de los labios
Estadio III	Elevación de la mama y la areola en un mismo plano	Vello rizado, poco desarrollado, claramente pigmentado, sobre los labios
Estadio IV	La areola y el pezón se distinguen en un segundo plano de elevación, por encima del contorno de la mama	Vello pubiano de tipo adulto, pero no con la misma distribución (crecimiento del vello hacia los pliegues inguinales pero sin extenderse a cara interna de los muslos)
Estadio V	Desarrollo mamario total. La areola se encuentra a nivel de la piel, sólo sobresale el pezón	Tipo y cantidad de vello como en el adulto. En el 10% se extiende por fuera del triángulo pubiano (estadio VI)

Tabla 6. **Estadios de Tanner para el sexo masculino**

	Desarrollo genital (G)	Desarrollo del vello pubiano (P)
Estadio I	Pene, escroto y testículos infantiles en cuanto a tamaño y forma	Ligera vellosidad infantil
Estadio II	Aumento del tamaño escrotal y testicular. La piel escrotal se vuelve más roja, delgada y arrugada. El pene no sufre ningún agrandamiento o es insignificante	Vello escaso, lacio, ligeramente pigmentado en la base del pene
Estadio III	Agrandamiento del pene, sobre todo en longitud	Vello rizado escasamente desarrollado pero oscuro, en la base del pene
Estadio IV	Aumento del tamaño del pene con crecimiento del diámetro y desarrollo del glande. Continuación del desarrollo de testículos y escroto. Aumento de la pigmentación de la piel escrotal	Vello pubiano de tipo adulto pero con distinta distribución (no se extiende a la cara interna de muslos)
Estadio V	Genitales adultos	Vello púbico adulto con respecto a tipo y cantidad, extendiéndose a la cara interna de muslos. En el 80% de los casos el crecimiento del vello continúa hacia arriba a lo largo de la línea alba (estadio VI)

- Estadio puberal según Tanner (tablas 5 y 6).
 - Otros datos sugestivos de desarrollo puberal: acné, olor corporal, ginecomastia, leucorrea, pigmentación areolar.
 - 3. *Pruebas de laboratorio y técnicas de imagen:*
 - En un primer nivel, para realizar en Atención Primaria:
 - Determinaciones hormonales basales:
 - Determinación de LH y FSH basales. La elevación de la LH por encima de los valores prepuberales es sugestiva de PP. Si LH y FSH en conjunto están en rango puberal orientan a pubertad precoz central. Si solo está elevada la FSH, y la LH está baja, ello sugiere situación prepuberal. Cociente LH/FSH <1: situación prepuberal; y >1: puberal.
 - Determinación de niveles basales de estradiol y testosterona. En las primeras fases de la pubertad el incremento de los niveles de estradiol solo se evidencian si se utilizan métodos ultrasensibles.
 - Estudio de la función suprarrenal: DHEA-S y 17-OH-progesterona.
 - Estudio de la función tiroidea para descartar un hipotiroidismo de larga evolución.
 - Determinación de gonadotropina coriónica humana. Valores elevados sugieren probable neoplasia productora de esta hormona.
 - Radiografía de muñeca: evaluación de la edad ósea usando el método de Greulich y Pyle.
 - Ecografía pélvica: determinación de la longitud del cuerpo uterino (mayor de 3 cm: en fase puberal) y relación cuerpo/cuello uterinos, que aumenta en la pubertad (de 1:1 a 2:1). Tamaño ovárico mayor de 4-4,5 ml indica pubertad. Los microquistes ováricos (diámetro menor de 9 mm) no son específicos de cambio puberal. Quistes de mayor tamaño con asimetrías asociadas en el volumen ovárico son sugestivos de PPP⁸.
 - En un segundo nivel, para practicar en Endocrinología Pediátrica:
 - Test de estimulación con GnRH o agonistas (prueba de estimulación de la leuprorelina). En la pubertad precoz central se produce una brusca respuesta de LH mayor de 5-10 UI/l. En niñas, la respuesta de la LH a la GnRH en fase mamaria II-III es escasa (niveles menores de 5 UI/l). En la PPP las gonadotropinas se encuentran suprimidas por los niveles de esteroides sexuales elevados y no hay respuesta de la FSH y LH al test.
 - Resonancia magnética cerebral: en el caso de PPC o GnRH dependiente³, indicada de forma obligada en niños y algo más cuestionada en niñas.
- Siempre que se tenga sospecha de PP tanto central como periférica (orientada por exploración física y pruebas de primer nivel), está indicada la derivación a Endocrinología Pediátrica.

TRATAMIENTO

La decisión de iniciar tratamiento en pacientes con PPC depende fundamentalmente de la edad de inicio del cuadro clínico, de la velocidad de progresión de los signos puberales, del avance de la edad ósea, del pronóstico de talla final y de la etiología del proceso.

Si la PP tiene una causa orgánica, se deberá realizar tratamiento específico dirigido a esa causa. Sin embargo, si es de origen central e idiopática se emplean análogos de GnRH, que producen inicialmente un estímulo de LH y FSH con aumento de sus niveles, seguido de una supresión mediada por un mecanismo de desensibilización de las células gonadotropas hipofisarias al efecto estimulador de la GnRH¹⁻³ con la consiguiente caída de niveles de LH y FSH. El tratamiento con análogos de GnRH es ineficaz en la PPP.

Los fármacos disponibles más empleados en la actualidad son la triptolerina depot (en dosis de 75-100 mg/kg, ca-

Tabla 7. Principales efectos secundarios del tratamiento, en general poco frecuentes

Desarrollo físico	Reducción de la velocidad de crecimiento, aumento de peso y alteración en el desarrollo de masa ósea
Función gonadal	Poliquistosis ovárica, fertilidad y alteraciones menstruales
SNC	Cefaleas, migrañas, epilepsia
Sistémicos	Astenia, sofocos, fotofobia, alteraciones del metabolismo de la glucosa, alteración del sistema inmunitario
Alteraciones de conducta	Depresión, irritabilidad secundaria a un tratamiento crónico. Múltiples controles clínicos y analíticos
Falsas expectativas	Reducción de la autoestima

SNC: sistema nervioso central.

da 28 días de forma intramuscular) y la leuprolerina depot (en dosis de 100 mg/kg intramuscular cada 28 días).

Si los niveles de LH y FSH basales o tras estimulación aparecen en concentraciones elevadas, se deberá acortar el intervalo de administración o aumentar la dosis administrada.

Los beneficios del tratamiento son²:

- Disminución de la velocidad de crecimiento hasta valores correspondientes a la edad cronológica. La talla adulta mejora unos 5-10 cm de media con el tratamiento farmacológico. La menor edad cronológica y el menor avance de maduración ósea al comienzo del tratamiento, y la mayor duración del mismo, se correlaciona con una mejor talla final.
- Regresión del desarrollo mamario en estadios II-III de Tanner. El tratamiento no ofrece ningún beneficio cuando se han alcanzado los estadios IV-V.
- Estancamiento en el desarrollo del vello púbico. En ocasiones puede progresar lentamente con el tratamiento, por un aumento gradual secundario de los niveles de andrógenos suprarrenales.
- Desaparición de las menstruaciones.
- Disminución del tamaño de testículos, ovarios y útero.

SEGUIMIENTO Y PRONÓSTICO

El seguimiento de estos pacientes debe realizarse en Atención Especializada. El tratamiento se monitoriza cada 3 o 6 meses con determinaciones analíticas de hormonas sexuales. Los niveles de testosterona deben permanecer por debajo de 10-20 mg/dl, los de estradiol de 10 pg/ml y los de LH y FSH de 1 UI/l. Se controlan periódicamente la edad ósea (mediante la radiografía de mano), los cambios en genitales externos e internos (inspección y ecografía pélvica) y la determinación de parámetros antropométricos para valorar la efectividad del tratamiento. En Atención Primaria, se continúa el seguimiento de los parámetros de crecimiento y se tendrán en cuenta los posibles efectos secundarios del

análogo de GnRH, que, aunque en general poco frecuentes, pueden ser motivo de consulta en estos pacientes (tabla 7)⁸.

El tratamiento finaliza cuando se alcanza el momento de inicio fisiológico del desarrollo puberal. Sin que sea un criterio unánime, pues se deberá adaptar individualmente, se propugna hacerlo hacia una edad ósea de 12,5 años en la niña y de 13 en el varón⁵. Otros autores utilizan el criterio de que la talla adulta calculada según la edad ósea entre dentro del rango del potencial genético. La respuesta de LH y FSH a la GnRH se hace puberal en 6 meses con incremento concomitante del tamaño testicular u ovárico. No se han encontrado efectos secundarios relevantes con este tipo de tratamiento, ni sobre la evolución posterior de la pubertad (la menarquia suele aparecer entre 12 y 18 meses tras la retirada del mismo), ni sobre la fertilidad ni sobre la densidad ósea.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brämwig J, Dübbers A. Disorders of Puberal Development. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106:295-304.
2. Garibaldi L. Trastornos del desarrollo puberal. En: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. *Tratado de Pediatría Nelson.* 18.ª ed. Madrid: Elsevier; 2009. p. 2309-16.
3. Martínez Pérez J, Sanz Santiago V. Pubertad precoz y pubertad retrasada. *Pediatr Integral.* 2007;11:515-30.
4. Gaete X, Codner E. Adelanto de la pubertad en Chile y el mundo. *Rev Chil Pediatr.* 2006;77:456-65.
5. Barrio Castellanos R, Carcavilla Urqui A, Martín Frías M. Pubertad precoz y retrasada. *Inf Ter Sist Nac Salud.* 2006;30:95-107.
6. Ibáñez Toda L. Pubertad precoz y adelantada en niñas. En: AEPap ed. *Curso de Actualización Pediatría 2010.* Madrid: Exlibris Ediciones; 2010. p. 45-54.
7. De Paz Marín S. Qué hacer ante un niño con talla baja. *Form Act Pediatr Aten Prim.* 2009;2:89-94.
8. Lorenzo Navarro L, Marcos Salas V, Martínez-Aedo Ollero MJ, Ruiz Cano R, Vargas Torcal F. Pubertad Precoz. Guías de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica [Internet]. Disponible en: <http://www.seep.es/privado/prpubli.htm>.