



# 5.1

## PUBERTAD. CONSIDERACIONES PRÁCTICAS

**Jorge E. Aristizábal Duque**

Medicina de la Reproducción  
Universidad de Montpellier, Francia  
Docente Departamento de Ginecología y Obstetricia  
Universidad de Antioquia

La pubertad es el proceso biológico por el cual se obtiene la madurez reproductiva. Hace parte del proceso continuo de desarrollo neurológico y gonadal desde la vida fetal hasta la adultez. Hay una tendencia secular a la disminución de la edad de la menarquia impulsada, primero, por los avances en medicina preventiva y en la nutrición ligadas a la revolución industrial y, recientemente, por el aumento de la obesidad infantil. Esta situación, acompañada de una mayor complejidad en el desarrollo social y educativo, genera la marcada disociación actual entre la madurez reproductiva y la madurez psicosocial.

Si bien las hormonas sexuales producen efectos neurológicos diferentes en ambos sexos, la madurez psicosocial hace referencia a un desarrollo exclusivamente humano, que ha sido denominado adolescencia. Los cambios psicológicos y psicosociales más importantes pueden ser el progreso en el pensamiento abstracto, la capacidad de evaluar y entender las opiniones de otros, el incremento en la capacidad de introspección y autocrítica y el desarrollo de habilidades cognitivas complejas.

La pubertad es un proceso neurológico producido a través de la gonadarquia y del

estímulo de la hormona de crecimiento. No se ha demostrado un papel esencial de los andrógenos suprarrenales en el inicio o en el desarrollo de la pubertad. La gonadarquia y la adrenerquia pueden ser fenómenos separados, de tal manera que se disocian cuando hay alteraciones en el desarrollo puberal.

### **Fisiología**

El comando fundamental de la función reproductiva desde la vida fetal lo ejerce la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRh), lo cual incluye la diferenciación sexual masculina. El grupo celular encargado de producirla es de solo unos

pocos miles de células relativamente desperdigadas en un área denominada núcleo arquato, ubicada en el hipotálamo mediobasal. Este grupo celular tiene varias características especiales. Se originan en la placoda olfatoria desde donde deben migrar a su posición final a través de la criba del esfenoides, después de lo cual, para ser funcionales, deben establecer conexiones axonales con la eminencia media. Hay varios genes reconocidos implicados en este complejo proceso y la falla en cualquiera de ellos produce diferentes variantes del llamado síndrome de Kallmann, caracterizado por pubertad diferida con FSH baja o suprimida, y

alteraciones olfatorias y de la línea media. Otra característica especial de estas células es su comportamiento como marcapaso natural. Desde su origen producen GnRh episódicamente -en pulsos-, cuyas variaciones en frecuencia y amplitud explican los cambios en la producción de las gonadotropinas hipofisarias (Hormonas foliculoestimulante y luteinizante, FSH y LH), a lo largo de toda la vida.

Estrictamente hablando, toda la pubertad depende del cambio de inhibición de la actividad pulsátil de GnRh presente en la infancia temprana. El incremento paulatino de la frecuencia de los pulsos y el aumento de la secreción de hormona en cada pulso (amplitud), desencadenan todos los cambios neurológicos que resultan en la capacidad reproductiva plena, incluyendo el efecto sobre la hormona de crecimiento (GH), y su efecto en la talla final. La adrenarquia aislada no desencadena pubertad en absoluto.

La actividad de GnRh está presente desde la etapa embriológica, reflejada en la producción variable de gonadotropinas hipofisarias. En vida fetal hay una elevación sostenida de FSH hasta la mitad de la gestación, con concentraciones equivalentes a una perimenopausia (15 mUI/ml). Desciende hasta la supresión completa antes del parto, debido a que se establece el primer mecanismo de maduración por retroalimentación de esteroides sexuales de origen placentario. Después del parto, al perder la placenta, se establece el segundo ciclo de elevación de FSH, el cual se comporta como una "primera menopausia", pues persiste por al menos 2 años, antes de la nueva supresión producida por un nuevo incremento de sensibilidad de los centros de regulación. El efecto de la elevación notable de la FSH en la infancia temprana puede generar respuesta ovárica y elevación de los estrógenos, lo cual se puede reflejar en la aparición de quistes foliculares de varios centímetros de diámetro y en la expresión de una telarquia prematura aislada antes de los 2 años, un fenómeno alarmante, pero casi siempre banal.

A partir del segundo año las gonadotropinas persisten suprimidas hasta el tercer ciclo, el puberal, que se presenta alrededor de los 8 años en las niñas.

El origen del mecanismo que aumenta la actividad de GnRh no está claro. La kisspeptina y su receptor actúan como activadores de la función de GnRh en el inicio de la pubertad. Están presentes en los núcleos mediobasales y se expresan de manera episódica, igual que la GnRh, en células que expresan también neurokinina B y dinorfina (neuronas NKD). Parece ser que los estrógenos modulan su efecto inhibitorio de GnRh a través de estas neuronas. La kisspeptina también muestra actividad regulatoria sobre las células gonadotropas hipofisarias, de manera que parecen actuar de manera sinérgica con GnRh a través del sistema porta-hipofisario.

La expresión final de GnRh depende del balance entre los mecanismos inhibitorios como GABA, la proteína MKRN3 y opioides endógenos, por un lado, y los activadores por otro, como glutamato, kisspeptina y neuroquinina B. Gran número de genes están implicados en este proceso. Alteraciones específicas individuales en ellos explican hoy en día un buen número de causas de pubertad diferida con deficiencia en la producción de gonadotropinas.

El efecto de la nutrición es primordial en el inicio de la pubertad. La cantidad de tejido adiposo lo modula, a través de hormonas como la leptina, la actividad de GnRh; la leptina parece actuar indirectamente, modulando la acción de kisspeptina y glutamato. La administración de leptina en animales deficientes desencadena la pubertad, pero no avanza la edad de pubertad si se administra a niños menores con deficiencia de ella, de manera que hoy se considera que se trata de un mediador más que un inductor del mecanismo que origina la pubertad. Un muy bajo porcentaje de tejido adiposo persistirá toda la vida reproductiva como un hecho que inhibirá la reproducción, lo cual refleja un mecanismo evolutivo de protección. La leptina genera saciedad, pero la ghrelina, de origen digestivo, es

orexígena. Si se administra en animales puede inducir retardo puberal, lo cual demuestra el complejo equilibrio entre reproducción y reserva energética.

### Características Clínicas

La pubertad está representada clínicamente por una secuencia de eventos coordinados que toma varios años. En el caso de las niñas, el inicio es más temprano y sus efectos más evidentes. Este desarrollo armónico se inicia en ellas con la adrenarquia alrededor de los 6 años, la cual es reflejada por el aumento de deshidroepiandrosterona (DHEA y DHEA-Sulfato), los principales andrógenos de la suprarrenal. Debido a que son prácticamente inactivos y a que su conversión a andrógenos activos es muy limitada, la manifestación clínica es lenta y escasa. El vello púbico que se produce en los casos de pubertad diferida es pobre, debido a la ausencia del efecto más potente de los andrógenos ováricos. El mecanismo que desencadena la adrenarquia es desconocido.

La gonadarquia empieza más tarde con la evidencia de un incremento en la actividad de GnRh en horas nocturnas, con predominio de producción de LH, al contrario de la etapa prepuberal cuando era mayor la producción de FSH ante un estímulo exógeno de GnRh. Este proceso gradual ocupa cada vez más horas diurnas y desencadena una foliculogénesis ovárica sostenida con aumento lento de la producción de estradiol. De 5 pg/ml a los 4 años se llega a unos 30 pg/ml a los 10 años, umbral aproximado de respuesta del tejido mamario, huesos y cartílagos, los más sensibles a la acción del estrógeno.

La telarquia y el aumento de la velocidad de crecimiento son los eventos clínicos cardinales del comienzo de la pubertad en las niñas, aunque ya el proceso está avanzado en este momento. Debido a que crecen más rápido los huesos distales, es frecuente notar como primer signo un aumento en la talla del calzado. La genética determina variaciones en la edad de la pubertad en poblaciones con estándares de desarrollo ambiental. No hay una correlación estricta entre



la telarquia y la menarquia. La edad de la telarquia varía de 9.5 a 10.4 años en poblaciones actuales de niñas negras, mejicanas y blancas en los Estados Unidos, siendo más temprana para la población de niñas negras. La edad de la menarquia ocurría a los 12.14 años en niñas negras y a los 12.54 años en niñas blancas americanas, al final del siglo XX en los Estados Unidos. En términos prácticos, es útil tener presente una diferencia usual de 2 años entre ambos eventos.

Hay que tener en cuenta que el desarrollo de la mama es mejor evaluado por palpación. Pueden presentarse asimetrías que no representan un problema particular, y que pueden motivar una consulta. También se pueden presentar asimetrías e hipertrofias de labios menores, como variantes normales. El crecimiento acelerado de las mamas, de la misma manera, representa una modalidad de respuesta hormonal que no debe ser tratada inmediatamente.

### Pubertad Anormal

Hay discusión con respecto a la edad mínima para considerar el desarrollo puberal como anormal. Un porcentaje importante de niñas hace telarquia antes de los 8 años, pero con frecuencia no avanzan en la misma proporción la edad de la menarquia, lo cual refleja un desarrollo temprano pero más lento. Para algunos autores la edad de estudio en las niñas debería iniciar a los 7 años y no a los 8, incluso bajando el límite de 6 años para niñas negras. La edad de 9 años para los niños se deja sin modificación. Además de la edad, es muy importante tener en cuenta la historia familiar, la velocidad de crecimiento, las enfermedades asociadas y la presencia de alteraciones neurológicas para tomar las decisiones de evaluación, vigilancia estrecha y tratamiento de una pubertad precoz.

Por otro lado, el 95% de las niñas hacen telarquia antes de los 13 años y menstrúan a los 14.5 años. De acuerdo con estos datos se debe considerar la ausencia de telarquia a los 13 años como criterio para definir una pubertad diferida,

así como la ausencia de menarquia a los 15 años, en presencia de telarquia, como criterio para establecer el diagnóstico de amenorrea primaria como tal. El estudio de pubertad diferida requiere de una buena historia clínica y de unos pocos exámenes. Desde el punto de vista hormonal es fundamental la determinación de la FSH para establecer la diferencia entre las 2 principales causas: las hiper y las hipogonadotrópicas. El síndrome de Turner, es de lejos, la causa más común cuando la FSH está elevada. Otras disgenesias gonadales y las deficiencias enzimáticas, como las de CYP 17 y de aromatasa, son raras. De igual manera, alteraciones del receptor de FSH, infecciones de varios tipos y fenómenos de autoinmunidad son esporádicos.

Las causas de pubertad diferida con FSH normal o baja corresponden a 4 tipos de diagnóstico: el primero es la ausencia aislada de gonadotropinas, la cual incluye al síndrome de Kallmann como causa principal, con variantes relacionadas con los diferentes genes implicados. Otras disfunciones de genes específicos están relacionadas con este diagnóstico, como los que codifican la GnRh o su receptor, la proteína MKRN3, la cadena  $\beta$  de la FSH, la leptina, y otros. En estos casos la concentración de gonadotropinas es muy baja o está suprimida, y puede haber otros signos clínicos, como la anosmia y las alteraciones estructurales de la línea media. Requieren estudio de imágenes cerebrales y renales.

El segundo grupo corresponde a las deficiencias nutricionales. Los trastornos graves de la conducta alimentaria, la desnutrición y el exceso de gasto energético son las causas principales. En estos casos se debe tratar la causa básica antes de considerar el tratamiento hormonal.

El tercer diagnóstico es la hiperprolactinemia, la cual es muy rara como causa de pubertad diferida, pero cuando ocurre es grave porque es usualmente tumoral. Siempre se debe incluir la medición de la prolactina en el estudio.

La cuarta causa y la más frecuente de pubertad diferida con FSH normal o baja es el llamado retardo constitucional del desarrollo o retardo puberal simple o idiopático, principalmente en los varones. Son niños pequeños para la edad cronológica, pero no para la edad ósea. Una característica básica es el antecedente de retardo puberal en algún padre, lo cual sugiere una herencia dominante de penetrancia incompleta. La mayoría son delgados, con pesos en el límite de lo normal. Sin embargo, un 20% de ellos pueden tener un peso por encima de la media. Estos niños harán su pubertad más tarde que sus compañeros y serán adultos normales. Sin embargo, la talla final es, con frecuencia, menor a la esperada. A veces es difícil diferenciar este diagnóstico de los casos de ausencia aislada de gonadotropinas. La prueba del tiempo resuelve el dilema, pues en el último caso la evolución será irreversible.

Por otro lado, la pubertad precoz es mucho más frecuente en niñas, al contrario del retardo puberal, que es más común en niños. Hay 2 causas básicas: la verdadera pubertad precoz o pubertad precoz central (PPC), la cual es dependiente del mecanismo normal de acción de la GnRh, y la pseudopubertad precoz o pubertad precoz incompleta o periférica, la cual es independiente de GnRh, y requiere de la producción o administración de hormonas sexuales por otras vías. En las niñas la causa más frecuente, por amplio margen, es PPC, casi siempre idiopática. Los niños presentan PPC de 5 a 10 veces menos, y en ellos es más probable encontrar una causa neurológica subyacente.

La telarquia aislada antes de los 2 años usualmente no es progresiva. Si la niña presenta signos de desarrollo puberal antes de 8 años, se debe establecer la velocidad de progresión y se debe descartar anomalías neurológicas. Se debe medir la LH con o sin estímulo y la longitud del útero por ecografía. Si la maduración esquelética progresa en concordancia con la edad cronológica y la progresión clínica es lenta o estacionaria, no requiere tratamiento. Para niñas que

no han iniciado la pubertad, el útero debe ser menor de 34 mm en longitud, la LH debe ser menor de 0.3 mUI/ml y el estradiol debe estar en rango prepuberal. Muchas de estas niñas terminan con el diagnóstico de una telarquia aislada. Alrededor de un 10% progresa a PPC. Cuando es necesario tratar, se usan análogos agonistas de la GnRh (GnRha) de depósito, cada 4 o 12 semanas de

acuerdo con el preparado. Se debe ser preciso en la periodicidad de la inyección para evitar el efecto repetido de estímulo gonadotrópico inicial de GnRha. La duración del tratamiento es variable. La menarquia se presenta usualmente entre 1 y 1.5 años después de la suspensión. A pesar de que son efectivos para detener la progresión, cuando se inicia el tratamiento con GnRha después de los 6 años no se

ha demostrado un claro incremento de la talla final, y no se recomienda agregar hormona de crecimiento. Por otro lado, y tal vez sea lo más importante, hay que prestar especial atención a las alteraciones psicosociales que presentan estas niñas y al elevado riesgo de abuso.

#### Lecturas Recomendadas

1. .Physiology and Disorders of Puberty. Dennis M. Styne and Melvin M. Grumbach. Williams Textbook of Endocrinology, Chapter 25, 1074-1218
2. Hypogonadism in adolescence. Andrew A Dwyer, Franziska Phan-Hug, Michael Hauschild, Eglantine Elowe-Gruau and Nelly Pitteloud. European Journal of Endocrinology (2015) 173, R15-R24
3. Fisiología de la pubertad. Luigi R. Garibaldi y Wassim Chemaitilly. Nelson. Tratado de pediatría, Capítulo 561, 2770-2771