

Endocrinología **Ginecológica**: Claves para la práctica en la actualidad

Compiladoras

María Patricia Hormaza Ángel

Laura Isabel Jaramillo Jaramillo



618.1
H812

Hormaza Ángel, María Patricia, Jaramillo Jaramillo, Laura Isabel, Compiladoras / Endocrinología Ginecológica: Claves para la práctica en la actualidad / María Patricia Hormaza Ángel, Laura Isabel Jaramillo Jaramillo, Compiladoras -- Medellín: UPB, 2024
317 p.; 16,5x23,5 cm.
ISBN: 978-628-500-147-5

1. Endocrinología – 2. Ginecología – 3. Ciclo Menstrual – 4. Síndrome del Ovario Poliquístico – 5. Endometriosis – 6. Disfunciones Sexuales Psicológicas

CO-MdUPB / spa / rda
SCDD 21 / Cutter-Sanborn

© Varios autores
© Editorial Universidad Pontificia Bolivariana
Vigilada Mineducación

Endocrinología Ginecológica: Claves para la práctica en la actualidad

ISBN: 978-628-500-147-5 (versión digital)
Primera edición, 2024
Escuela Ciencias de la Salud

Gran Canciller UPB y Arzobispo de Medellín: Mons. Ricardo Tobón Restrepo

Rector General: Padre Diego Marulanda Díaz

Vicerrector Académico: Álvaro Gómez Fernández

Decano de la Escuela de Ciencias de la Salud y Director de la Facultad de Medicina: Marco Antonio González Agudelo

Coordinadora (e) Editorial: Maricela Gómez Vargas

Producción: Ana Milena Gómez Correa

Corrección de Estilo: Alexis Arbey Ramírez López

Diagramación: María Isabel Arango Franco

Imagen portada: Shutterstock 2231112609

Dirección Editorial:

Editorial Universidad Pontificia Bolivariana, 2024

Correo electrónico: editorial@upb.edu.co

www.upb.edu.co

Medellín - Colombia

Radicado: 2314-18-06-24

Prohibida la reproducción total o parcial, en cualquier medio o para cualquier propósito sin la autorización escrita de la Editorial Universidad Pontificia Bolivariana.



Enfoque de los trastornos puberales en las niñas

Álvaro Ignacio Arango Villa

Médico, Especialista en pediatría y Subespecialista en endocrinología pediátrica de la Universidad Pontificia Bolivariana.

Manuela Jiménez Obando

Médico, Especialista en pediatría y Subespecialista en endocrinología pediátrica de la Universidad Pontificia Bolivariana.

Introducción

La pubertad se define como el proceso de maduración en el que se adquieren las características sexuales secundarias y la capacidad reproductiva. En esta etapa se produce una rápida maduración ósea (aceleración del crecimiento), sin embargo, cuando esta aparece antes de lo esperado es llamada *pubertad precoz*, definida específicamente en las niñas cuando los cambios inician antes de los 8 años, lo que equivale a 2,5 desviaciones estándar (DE) por debajo de la edad media de inicio de la pubertad normal¹. Por el contrario, el *retraso puberal* es la ausencia de signos de desarrollo puberal más allá del rango normal de edad para la población a la que pertenece una niña, más exactamente a una edad 2 a 2,5 desviaciones estándar por encima de la edad media de aparición en la población de referencia².

En el presente capítulo se realizará un abordaje del enfoque clínico propuesto para los trastornos puberales en las niñas.

Pubertad precoz

Como ya se mencionó anteriormente, cuando en la pubertad se da una maduración ósea antes de lo esperado se denomina *pubertad precoz*, definida específicamente en las niñas cuando los cambios inician antes de los 8 años, lo que equivale a 2,5 desviaciones estándar (DE) por debajo de la edad media de inicio de la pubertad

normal¹. Cabe mencionar que el concepto relacionado de “pubertad temprana” se usa para clasificar el extremo de la normalidad cuando los cambios aparecen después de los 8 años, pero antes de los 10, teniendo en su mayoría un origen familiar y no siempre con requerimiento de tratamiento específico².

Estudios epidemiológicos calculan que la pubertad precoz afecta 1 hombre por cada 10 mujeres, estimándose una incidencia de 1/5.000 a 10.000 mujeres. En un 90% de los casos en las niñas es idiopática, a diferencia de los casos en niños en los que hasta en un 70% son secundarios a causas patológicas³.

Fisiológicamente el eje hipotálamo-hipófisis-ovario se comporta de la siguiente manera según la etapa de la vida⁴:

1. Nacimiento y primera semana vida: FSH (hormona folículo estimulante) y LH (hormona luteinizante) elevadas, que van haciendo un descenso progresivo.
2. Instauración de la minipubertad de la infancia, secundaria a la nueva activación del eje entre el primer y tercer mes de vida:
 - Con una LH que desciende nuevamente entre los 6 y 9 meses, pero con una FSH que persiste elevada hasta casi los 1,5 a 2 años de edad en niñas.
3. Posteriormente se ingresa en un período de latencia en la infancia debido a factores inhibidores como el GABA (ácido gamma aminobutírico) y el neuropéptido Y.
4. Se inicia la pubertad secundaria a la secreción pulsátil de GnRH (hormona liberadora de gonadotropina), (activación del eje), lo que se traduce en la elevación subsecuente de FSH, LH, esteroides gonadales (estrógenos y andrógenos) y andrógenos suprarrenales. No obstante, resaltamos que quien indica inicio puberal es la actividad de la LH.

Cuando hay exposición bien sea a estrógenos o andrógenos aparecen los cambios físicos.

- **Cambios estrogénicos:** crecimiento mamario con endurecimiento y dolor, cambios en el moco vaginal, distribución de la grasa corporal y cambios en el comportamiento.
- **Cambios androgénicos:** dados por el estímulo de la unidad pilosebácea: sudor apocrino, aumento de la grasa en piel, acné, vello axilar y vello púbico.



Estos cambios físicos se clasifican según la tabla de desarrollo de Tanner para los cambios mamarios y en vello púbico, ver Tabla 1.

Tabla 1. Tanner en niñas.

Estadio	Características	Representación gráfica
1	Pecho infantil sin tejido mamario palpable, ausencia de vello púbico.	
2	Aparición de botón mamario y de vello púbico no rizado en labios mayores.	
3	Crecimiento de la mama sin separación del contorno areolar de la mama. Vello púbico rizado y grueso sobre el pubis.	
4	La areola y el pezón se proyectan por encima de la mama ("doble contorno"). Vello púbico rizado, grueso y denso que llena todo el triángulo púbico sin extenderse a los muslos ni el abdomen.	
5	Pecho adulto en el que la areola coincide con el contorno del seno y sobresale solo el pezón. Vello púbico rizado, grueso y denso que se extiende a los muslos en su cara interna y/o parte inferior del abdomen.	

Fuente: Elaboración propia de los autores con base en la referencia⁵.



Se sugiere al lector escanear el código QR para encontrar el artículo original con la descripción de la escala de Tanner.

Todo lo anterior suena sencillo, pero para que ocurran todo estos cambios se requiere del funcionamiento adecuado de otros elementos que tienen un papel fundamental en la actividad del eje a nivel hipotalámico, dentro de los que se describen el complejo kisspeptina, neuroquinina D, GABA, Neuropeptido Y y dinorfina que actúan sobre la GnRH, y son regulados por múltiples genes y por la acción de otras hormonas como la leptina (producida en el tejido adiposo) y la ghrelina, sustentando de esta forma algunas teorías fisiopatológicas propuestas para la pubertad precoz relacionados al ambiente prenatal y al ambiente posnatal al que se exponen las niñas, como es el caso de condiciones que se sabe están estrechamente relacionadas con este desarrollo prematuro: obesidad, hiperinsulinismo, estrés psicosocial, glutamato y algunos disruptores endocrinos (pesticidas, plástico, productos de higiene y de belleza)⁶.

■ Etiología

Según su etiología la pubertad precoz puede ser clasificada como dependiente de gonadotropinas (también llamada central o verdadera), es decir, originada en un inicio temprano de secreción pulsátil de GnRH o independiente de GnRH (periférica o no verdadera) si es secundaria al aumento de la producción de esteroides sexuales, que característicamente no depende del eje, pero si puede activarlo¹. A continuación, se presenta una tabla 2 con las principales causas según su etiología:

■ **Tabla 2.** Etiología de la pubertad precoz en niñas.

Central	Periférica
Idiopática (90% de los casos): *** Factores genéticos y ambientales.	Tumores virilizantes *** Tumores ováricos o suprarrenales productores de andrógenos.



Central	Periférica
Relacionada con alteración del sistema nervioso central: *** Tumores que afectan el hipotálamo (hamartoma, glioma), hidrocefalia, craneofaringioma, ependimoma, malformaciones del hipotálamo, quistes aracnoideos, hipoplasia de la hipófisis, germinomas, otras lesiones que ocupan espacio, trastorno cerebral congénito, lesión adquirida como trauma o infección.	Hiperplasia suprarrenal congénita.
Síndromes genéticos: *** Neurofibromatosis tipo 1 y la esclerosis de Sturge-Weber y tuberosa.	Síndrome de McCune Albright: *** Causa genética: Quistes ováricos. Asociado con lesiones café con leche en piel con displasia fibrosa ósea y otras endocrinopatías.

Fuente: Elaboración propia de los autores con base en la referencia¹.

■ Diagnóstico

El abordaje de las pacientes con sospecha de pubertad precoz inicia con una anamnesis dirigida a los padres y la paciente, la cual debe realizarse con preguntas específicas y bien formuladas, dado que suele ser un tema difícil de hablar y que se relaciona con sentimientos de vergüenza, preocupación y miedo excesivo, lo que se traduce en dificultad para manifestar con claridad de forma espontánea el motivo de consulta o los síntomas que se están presentando.

Dentro de las propuestas que existen para realizar las preguntas, les presentamos las sugeridas por el Doctor Bradley y colaboradores¹:

- Cuando los cuerpos de las niñas comienzan a cambiar, a veces ellas o sus padres se preocupan de que puedan desarrollarse antes que la mayoría de sus amigas. ¿Era algo que te preocupaba? ¿Y por qué te preocupaba eso?
- ¿Qué signos de la pubertad (p. ej., vello púbico, crecimiento rápido, acné, cabello grasoso, olor apocrino, desarrollo de los senos y los genitales) han notado en su hija y en qué orden?
- ¿Cuándo notaron por primera vez los cambios y con qué rapidez han progresado?

- ¿Han notado algún otro síntoma? Cefalea, poliuria, polidipsia o alteraciones en la visión, pensando en síntomas que sugieren patologías subyacentes graves como tumores cerebrales.
- ¿A qué edad experimentaron los padres la pubertad? Para indagar sobre la posibilidad de una pubertad precoz idiopática que suele ser más frecuente en pacientes cuyas madres tuvieron menarquia temprana.
- ¿Qué preocupaciones tiene la paciente (o sus padres)? Explicar y recalcar que las enfermedades graves como etiología subyacente son menos frecuentes. Se recomienda además explicar el impacto de la edad de la menarquia sobre potencial de crecimiento, ya que suele ser una duda común.

El examen físico debe realizarse en compañía y con ayuda de los padres, buscando realizar un abordaje sistemático que incluya las medidas antropométricas como primer paso y la exploración corporal total, buscando cambios de pubertad precoz¹.

El **primer indicador** de pubertad precoz en niñas es el **crecimiento mamario** (telarquia, secundaria al aumento de estrógenos), el cual se puede acompañar de la aparición progresiva de otros cambios androgénicos y cambios de adrenergia (actividad de la capa reticular de la suprarrenal) como el crecimiento del vello axilar y púbico, aparición de acné, sudor apocrino, cambio en la composición corporal, cambios en el estado de ánimo, o de la primera menstruación (menarquia)⁷.

Se consideran criterios diagnósticos clínicos de pubertad precoz central progresiva: el paso de un estadio al otro en el Tanner en un período de 3 a 6 meses, una velocidad de crecimiento acelerada de más de 6 cm/año, una edad ósea mayor a 1 año de la edad cronológica y una talla diana debajo de lo esperado según la talla parental⁸.

Pasos fundamentales en el examen físico^{2,7,9,10}:

1. Estatura y peso con cálculo del IMC (Índice de Masa Corporal): graficarlos en tablas de referencia, idealmente en las gráficas colombianas o en las gráficas de la OMS (Organización Mundial de la Salud). Es ideal ver la velocidad de crecimiento en la que se observa aumento de la estatura en 25 percentiles o más, por ejemplo, paso del percentil 50 al percentil 75.
2. Explorar características sexuales secundarias: evaluación de mamas y presencia y características del vello púbico o axilar.



- Tanner 2: determina el inicio de la pubertad y está definido la aparición del botón mamario y de vello púbico no rizado escaso en labios mayores.
3. Comparar el percentil de crecimiento con el percentil medio de los padres (MPC).
- Trazar en las tablas el percentil medio de los padres (trazando la estatura de ambos padres en la gráfica y uniendo estos dos puntos con una línea recta, considerando que el MPC está determinado por el percentil que cruza el centro de esta línea) y evaluar la tendencia y el estado actual de la paciente respecto al mismo.
 - Calcular la talla genética diana (TD) y evaluar si la predicción de la talla adulta en la paciente está inferior a la talla diana o se reduce en las predicciones seriadas de la misma.

Fórmula:

Niñas: $TD = (Talla\ del\ padre - 13cm) + Talla\ de\ la\ madre / 2 = TMP - 6,5cm (+/- 9cm)$

Recomendamos para el abordaje clínico consultar la curva colombiana de crecimiento (peso y talla para la edad) para niñas (Resolución MINSALUD 2465 del 14 de junio de 2016) disponible en la página del Ministerio de Salud (www.minsalud.gov.co). Al final de este capítulo podrá encontrar las tablas adaptadas del Ministerio que se emplean en diversas consultas.

Se sugiere al lector escanear el código QR para acceder al artículo que presenta las gráficas colombianas.



■ Imágenes diagnósticas

La **edad ósea** medida con una radiografía carpo-falángica de la mano izquierda y evaluada bajo el método de Greulich y Pyle, se considera indispensable en el abordaje inicial y el seguimiento de la paciente, teniendo presente que una edad ósea acelerada (al menos un 20% por encima de la edad cronológica o un año) se relaciona con pubertad precoz^{1,2,10,11}.

Por su parte, la **ecografía pélvica transabdominal** ofrece una orientación clínica muy importante, permitiendo la evaluación de hallazgos relacionados con la pubertad precoz como lo son la presencia de línea endometrial, longitud uterina ≥ 35 mm, volumen uterino $> 3\text{mL}$ y la relación cuerpo/cuello ≥ 1 , volumen ovárico $> 1,5\text{ mL}^{1,2}$.

Otra ayuda diagnóstica para considerar según el criterio médico es la **resonancia magnética contrastada de SNC con énfasis en silla turca**, indicada en niñas con pubertad precoz central antes de los 6 años o después de los 6 años si hay síntomas del SNC para descartar lesiones tumorales como causas de pubertad precoz central^{1,2,12}.

Exámenes de laboratorio: dentro de los paraclínicos que ayudan al abordaje diagnóstico tenemos ^{1,10,11}:

- **LH basal:** en diferentes estudios se han correlacionado hasta en un 95% de los casos con test positivos de análogo de la GnRH, valores basales de LH $\geq 0,3$ UI/L, sin embargo, esto varía entre las diferentes publicaciones, encontrando referencias que hablan de otros puntos de corte, todo esto posiblemente relacionado con los picos y valles que hace esta hormona y que dificultan así la interpretación basal, además de los diferentes métodos de medición empleados. La sensibilidad estimada para el diagnóstico de pubertad precoz oscila entre 60 y 100%, dependiendo del punto de corte y el método empleado para la medición.
Debido a todo lo anterior es muy útil el uso del *test* de análogo de GnRH como herramienta diagnóstica confirmatoria en caso de duda.
- **Test con análogo de la GnRH (LHRH 100mcg SC o IV):** está disponible en nuestro medio. Es considerado el *Gold standard*.
Medición de LH basal, a los 30 minutos, 60 minutos y 90 minutos de la administración de LHRH.
Pico por encima de 4,5 UI/L en cualquiera de los picos hace el diagnóstico de actividad del eje puberal o una relación LH/FSH superior a 0,3.
- **Andrógenos séricos:** la medición de estos ayuda al diagnóstico de causas periféricas relacionadas a hiperandrogenismo. Se recomienda medir testosterona total, DHEA-SO₄ (dehidroepiandrosterona sulfato), androstenediona y 17 OH-progesterona.



La FSH es considerada la hormona de la prepubertad, por lo que se considera no es discriminativa para diagnóstico de pubertad precoz, lo mismo que la medición del estradiol que ofrece sensibilidad muy limitada, debido a que sus valores normales no permiten descartar una pubertad precoz; no obstante, valores muy altos ($> 100\text{pg/mL}$) pueden orientar hacia una causa periférica como un tumor ovárico productor de estrógenos¹².

■ Diagnósticos diferenciales según variantes benignas de la pubertad precoz^{3,5}:

- **Telarquia prematura:** aparece antes de los 8 años y no se acompaña de ningún signo puberal. Puede permanecer estable o desaparecer. Se asocia a historia familiar. El perfil hormonal es normal.
- **Telarquia residual:** es influenciada por la "minipubertad" postnatal que persiste hasta 2-3 años, pero no es progresiva y desaparece en los primeros años de vida.
- **Menarquia precoz aislada:** sangrado uterino o vaginal prepuberal, se conoce como una "menstruación sin signos de pubertad". Se relaciona a trauma, presencia de un objeto extraño, abuso sexual, infecciones o tumores vaginales. El perfil hormonal es normal.
- **Lipomastia o adipomastia:** es secundaria a la obesidad, se origina en la presencia excesiva de tejido graso bajo la areola. Se evidencia al examen físico más frecuentemente en la sedestación, debido a la distribución de la grasa corporal por lo que suele desaparecer en decúbito supino.
- **Vello púbico infantil:** presencia de vello aislado, liso y delgado en los labios mayores.
- **Adrenarquia prematura:** cambios androgénicos antes de los 8 años en las niñas sin cambios mamarios por actividad adrenal. Su etiología se debe al aumento de la DHEA-SO₄ (dehidroepiandrosterona sulfato), lo que lleva a la aparición de vello púbico, acné y sudor apocrino. No debe asociarse con clitoromegalia ni otros cambios virilizantes. No hay elevación de otras hormonas diferentes a la DHEA-SO₄ en los paraclínicos. Se debe solicitar siempre perfil de andrógenos, edad ósea y prueba de estimulación con ACTH (hormona adrenocorticotropa) si se sospecha hiperplasia o lesión adrenales.

■ Tratamiento

El tratamiento depende de la etiología^{1,5,8}:

- Si se trata de una causa periférica el tratamiento será dirigido a la causa identificada (por ejemplo, resección de tumor y manejo posterior). En el síndrome de McCune Allbright se utilizan inhibidores de aromataza y SERM (moduladores selectivos de los receptores de estrógenos).
- En caso de etiología central la primera línea son los análogos de GnRH que están indicados en niñas con cambios puberales antes de los 8 años y de Tanner 3 del desarrollo. El objetivo de dar estos medicamentos es evitar la fusión prematura de las epífisis y así lograr el menor impacto negativo posible sobre la talla adulta final, además de mejorar el entorno psicosocial y familiar. A continuación, se presentan los medicamentos disponibles y aprobados en nuestro medio y sus dosis:
 - Leuprolide: uso mensual o trimestral IM. La mensual inhibe más rápido el eje por lo que se indica su uso por 3 meses (dosis 0,175 a 0,3 mg/kg) y luego se hace el cambio por la trimestral (11,25 mg).
 - Triptorelina: uso mensual o trimestral IM. Mensual a dosis de 3,0-3,75 mg y trimestral 11,25 mg. Mismos criterios para uso mensual o trimestral que el leuprolide.
 - Goserelina: implantes de 3,6 mg (mensual) o 10,8 mg (trimestral). Mismos criterios para uso mensual o trimestral que el leuprolide.

Durante el tratamiento se recomienda un aumento del consumo de lácteos (4-6 porciones al día) y pescado, la medición de 25-OH-Vitamina D (suplementar si es necesario) y tener una adecuada exposición al sol^{1,5,8}. Además, se debe insistir en mantener un peso sano con buena actividad física y dieta baja en calorías.

El seguimiento se debe hacer cada tres meses vigilando que se tenga una adecuada velocidad de crecimiento, controlar el peso (evitar la ganancia excesiva de peso, pues esto empeora la condición clínica) y revisar que los cambios mamarios involucionen y no progresen^{1,5,8}. Cuando hay actividad de la adrenal (adrenarquia), los cambios androgénicos pueden seguir, pero no se debe interpretar como falla en el tratamiento.

Además, se debe medir LH, FSH y Estradiol al otro día de la tercera dosis mensual y luego cada seis meses. Se controla la edad ósea a los seis meses de tratamiento procurando no pasar de 11,5 años.



■ Signos de alarma para la remisión urgente al endocrinólogo pediatra

Clitoromegalia, avance en crecimiento en tabla de percentiles en 3 a 6 meses, menarquia antes de los 8 años, crecimiento mamario progresivo por un período de 4 a 6 meses, asociación a síntomas como polidipsia o poliuria, cefalea, alteraciones visuales o signos indirectos de aumento de la presión intracraneana, ya que sugiere patología subyacente en hipófisis/hipotálamo, manchas café con leche, asimetría facial, signos de Cushing o hipertiroidismo, la presencia de vello púbico con o sin desarrollo mamario en la infancia, antecedente de enfermedad o trauma a nivel de sistema nervioso central¹.

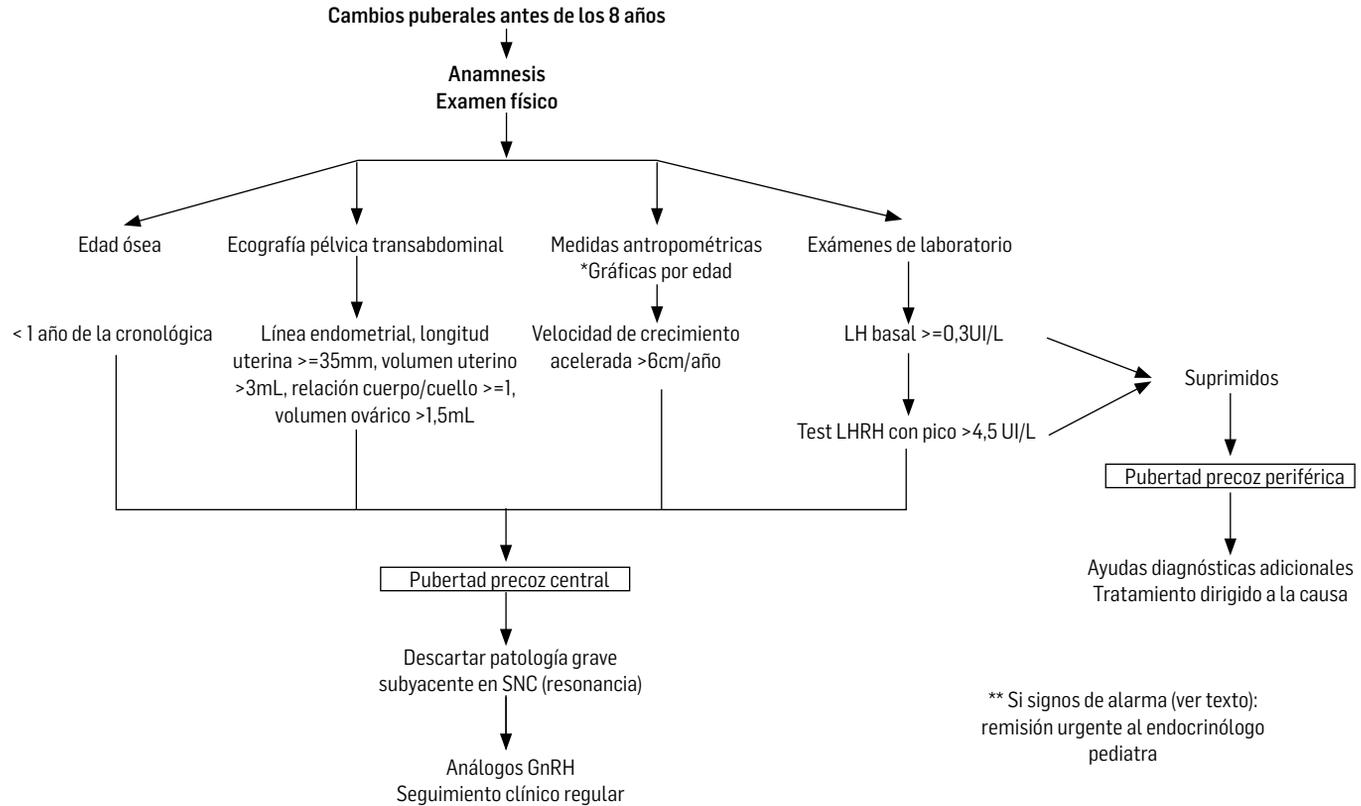
■ Conclusiones

La pubertad precoz es una condición que afecta más frecuentemente a las niñas, teniendo en su mayoría una etiología idiopática, sin embargo, se trata de una alteración del desarrollo que acarrea un gran impacto en la vida de las pacientes y sus familias, especialmente por el gran temor frente a las consecuencias clínicas y sociales a corto y largo plazo. El papel del médico general, del ginecólogo y del pediatra sin duda, se centra en hacer el diagnóstico y remisión oportunos al subespecialista, para así lograr un inicio de tratamiento dirigido según la causa y un seguimiento riguroso, buscando con esto impactar de forma positiva en todos los desenlaces (Ver algoritmo 1).

■ Retraso puberal

El retraso puberal, como se mencionó previamente, es la ausencia de signos de desarrollo puberal más allá del rango normal de edad para la población a la que pertenece una niña, más exactamente a una edad 2 a 2,5 desviaciones estándar por encima de la edad media de aparición en la población de referencia^{2,13}. Sin embargo, esa definición es poco práctica, por lo que se puede definir de forma más sencilla como la ausencia de telarquia a los 13 años². Su relevancia clínica radica en el impacto que tiene en el desarrollo social y físico de las pacientes, pues se ha relacionado con conductas depresivas, aislamiento social, mal desempeño escolar, baja masa ósea e impacto negativo en la talla final².

● **Algoritmo 1.** Enfoque general pubertad precoz en niñas.



Fuente: Elaboración propia de los autores.



Un aspecto que cobra especial importancia al hablar de este tema, es su diferenciación con el concepto de "pubertad estancada, pubertad detenida o arresto puberal", que es el escenario de las pacientes que inician normal o tardíamente su pubertad, pero no la completan en un período de 4 a 5 años (en niñas, entendiendo esta culminación como la aparición de la menarquia), posiblemente secundario a varias entidades (tumor en la región hipotálamo-hipófisis, síndrome de resistencia a andrógenos, alteraciones anatómicas de órganos pélvicos)^{2,14}.

El retraso puberal tiene una prevalencia del 5% en poblaciones aparentemente sanas, y a diferencia de la pubertad precoz es más frecuente en hombres que en mujeres. La fisiopatología de esta condición consiste básicamente en una alteración en el eje puberal (hipotálamo – hipófisis – ovario)^{2,14}.

■ Etiología

Se pueden tener cinco posibles clasificaciones y etiologías^{14,15,16}:

1. **Presentaciones idiopáticas** (conocidas como retraso "constitucional"), forma más frecuente de presentación, 35% de los casos, y muy relacionado a componente familiar.
2. Presentaciones secundarias a enfermedades crónicas o endocrinopatías que afectan el eje hipotálamo-hipófisis (**hipogonadismo hipogonadotrópico**, 20% de los casos).
3. Presentaciones secundarias a fallo gonadal (**hipogonadismo hipergonadotrópico**), también llamado falla gonadal primaria, 25% de los casos, siendo el síndrome de Turner, 45X y sus variantes, con incidencia de 1 por 2500 niñas, la causa más frecuente subyacente.
4. La presentación clínica del **síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos** en pacientes con cariotipo 46XY, pero fenotipo femenino.
5. Presentación con **alteración en el desarrollo de órganos pélvicos** como en el Síndrome Mayer-Rokitansky-Küster-Huaser.

A continuación, presentamos las causas relacionadas a cada grupo:

Tabla 1. Etiologías del retraso puberal.

Forma de presentación	Patologías subyacentes		
<p>Hipogonadismo hipogonadotrópico</p> <p>FSH y LH bajas Estradiol bajo</p> <p>FSH <0,2 UI/L (ICMA) o <1,0 UI/L (IFMA)</p> <p>LH <0,2 UI/L (ICMA) o <0,6 UI/L (IFMA)</p> <p>Nota: Este es el mismo comportamiento hormonal en el retraso puberal constitucional</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Secundarios a enfermedad crónica: • Trastornos de la conducta alimentaria. • Desnutrición. • Ejercicio excesivo. • Enfermedad oncológica. • Inmunodeficiencias • Síndromes de malabsorción (enfermedad celíaca). • Enfermedad inflamatoria intestinal. • Hepatopatías. • Enfermedad renal crónica. • Fibrosis quística. • Endocrinopatías (hiperprolactinemia, hipercortisolismo, deficiencia de hormona del crecimiento, enfermedad tiroidea, diabetes mellitus). • Enfermedades hematológicas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Congénito: • Síndrome de Kallman (Deficiencia GnRH + anosmia). • Asociado a diferentes mutaciones. • Asociado a síndromes genéticos como Prader Willi (Deficiencia GnRH). 	<ul style="list-style-type: none"> • Adquirido: • Secundario a lesión hipofisaria (tumores, apoplejía, lesión infecciosa, lesión quirúrgica). • Sobreviviente de cáncer tratada o no con quimio y/o radioterapia.
<p>Hipogonadismo hipergonadotrópico</p> <p>FSH y LH altas Estradiol bajo</p>	<p>Congénito:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Turner. • Disgenesia gonadal. 	<p>Adquirido:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Falla ovárica prematura • Galactosemia • Hemocromatosis • Ooforectomía bilateral 	
<p>Síndrome de insensibilidad a los andrógenos</p>	<p>Fenotipo femenino con cariotipo 46 XY. Testosterona normal o ligeramente elevada para un hombre con LH elevada, FSH normal o elevada y estradiol elevado.</p>		
<p>Síndrome de Rokitansky</p>	<p>Fenotipo femenino con inicio puberal normal, pero no aparece menarca por no desarrollo uterino debido a alteración del desarrollo mülleriano.</p>		

Fuente: Elaboración propia de los autores con base en las referencias^{2,15-17}.

*Ensayos inmunoquimioluminométricos (ICMA), Ensayos inmunofluorométricos (IFMA).



■ Diagnóstico

El abordaje inicia con una anamnesis muy completa y con preguntas claras y dirigidas que permitan recolectar los datos necesarios para establecer la sospecha diagnóstica. Para esto les presentamos una serie de preguntas para los padres y las pacientes que pueden ayudar a orientar el interrogatorio^{13,15,16}:

- ¿El desarrollo puberal está totalmente ausente o comenzó y luego se "detuvo"?
- ¿La paciente tiene hábitos nutricionales especiales, tiene antecedente de alguna enfermedad crónica o síntomas de alguna, o realiza ejercicio intenso?
- ¿Tiene alguna alteración en el olfato?
- ¿Tiene antecedente de alguna anomalía congénita o alteración neurológica de base ya diagnosticada, o presenta síntomas neurológicos anormales (cefalea, alteraciones visuales, alteraciones en la marcha, etc)?
- ¿La paciente tiene antecedente de quimioterapia o radioterapia?
- ¿Hay antecedentes familiares de retraso puberal o ausencia de pubertad?

Al examen físico se deben tomar las medidas antropométricas y evaluar la presencia de características sexuales secundarias y su nivel de desarrollo según Tanner (se recomienda ver tabla con escala Tanner en capítulo de pubertad precoz), además de otras alteraciones al examen físico que pudieran sugerir alguna etiología de base como signos de desnutrición, galactorrea, anosmia, hallazgos sugestivos de patología tiroidea, alteraciones al examen neurológico o alteraciones fenotípicas sugestivas de síndrome de Turner (talla baja, cuello corto y alado, implantación baja del cabello, pabellón auricular rotado, estrabismo, ptosis, epicanto, micrognatia, paladar ojival, hipertelorismo mamario, *pectus excavatum*, desproporción de las extremidades superiores en relación con las inferiores, *cubitus valgus*, metacarpianos cortos, *genu valgo*, escoliosis, hallazgos a la auscultación que hagan sospechar cardiopatías, hipertensión arterial, hipoacusia, entre otros)^{16,18,19}. Por último, cabe mencionar la importancia de un examen ginecológico cuidadoso (según pertinencia) y en compañía de los padres, que permita descartar la presencia de alteraciones anatómicas en el sistema reproductivo (himen imperforado, tabiques o alteraciones müllerianas como en el síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser)².

Posterior al examen físico y dependiendo de los hallazgos encontrados, el paso a seguir es definir las ayudas diagnósticas complementarias pertinentes:

- **Edad ósea (radiografía de la mano y muñeca izquierdas):** lo más frecuente es encontrar un retraso de entre 1 y 4 años en la edad ósea respecto a la edad cronológica. El retraso constitucional de la pubertad usualmente se asocia con un retraso del 20% (1 año o más) en la edad ósea en relación con la cronológica. Su interpretación se realiza según el método de Greulich y Pyle¹⁵.
- **Exámenes de laboratorio:** hemoleucograma, velocidad de sedimentación globular, pruebas de función tiroidea (TSH – hormona estimulante de la tiroides y T4 - tiroxina libre), pruebas de función hepática, pruebas de función renal, glicemia en ayunas, hemoglobina glicosilada, factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), LH – hormona luteinizante, FSH – hormona folículo estimulante, estradiol, prolactina y marcadores enfermedad celíaca se considera pertinente (anticuerpos anti-transglutaminasa tisular IgA (tTG-IgA))^{2,15}.
- **Cariotipo:** buscando descartar síndrome de Turner, síndrome de insensibilidad a los andrógenos o alguna otra alteración genética relacionada^{2,17,18}. Los demás estudios genéticos se solicitan según acompañamiento y concepto del genetista.
- **Ecografía pélvica:** es un examen sencillo, fácil de realizar, de bajo costo, pero de gran importancia en el enfoque del retraso puberal por que permite descartar la presencia de alteraciones anatómicas de órganos pélvicos. Idealmente lo debe realizar un ginecólogo experto en ecografía².
- **Otros:**
 - En caso de confirmarse un síndrome de Turner con cariotipo se recomienda complementar los estudios básicos con ecografía renal, electrocardiograma, ecocardiografía, estudios audiológicos, radiografías de columna para estudio de cifosis/escoliosis y pruebas de función tiroidea si no fueron solicitados antes^{2,15,18}.
 - En caso de sospecharse alguna alteración en sistema nervioso central se recomienda solicitar resonancia magnética cerebral².

■ Tratamiento

El tratamiento va dirigido a la causa de base, específicamente en caso de enfermedad crónica subyacente o hipogonadismo hipogonadotrópico funcional (secundario a trastorno de la conducta alimentaria o ejercicio/estrés excesivo).

En el caso de pacientes con retraso constitucional del desarrollo donde el diagnóstico es respaldado por una edad ósea retrasada y antecedente familiar



relacionado (además de exámenes de protocolo normales), se propone el seguimiento clínico acompañado del inicio de terapia hormonal a una edad cronológica y ósea adecuada con lo siguiente^{16,19}:

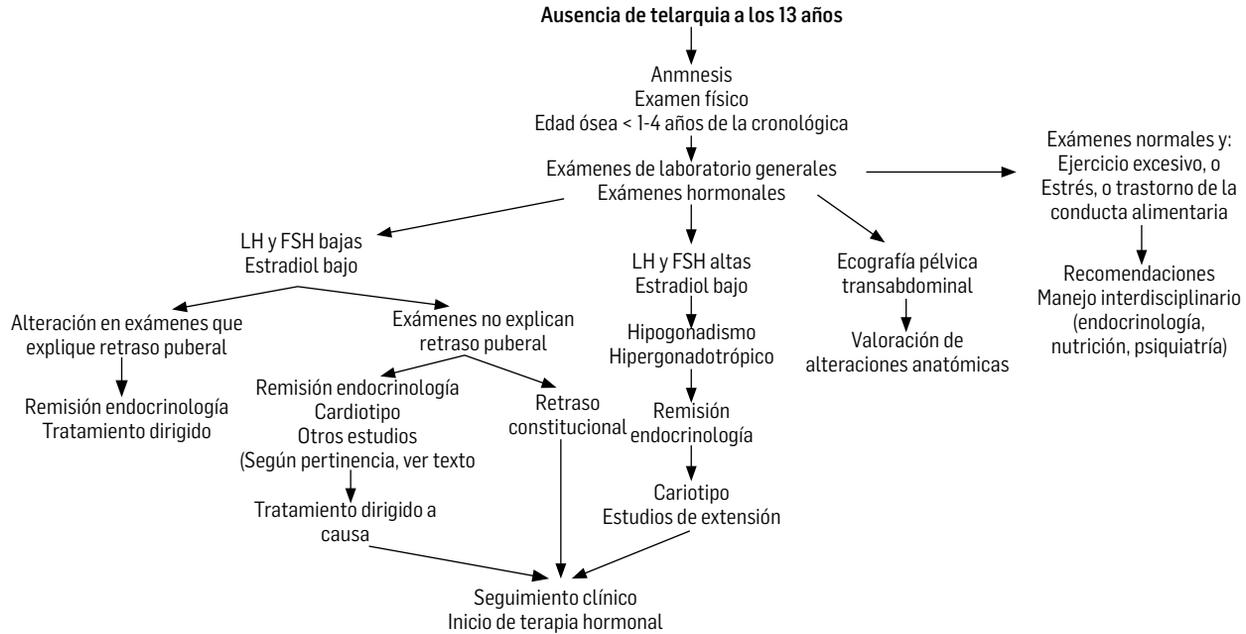
- Estradiol transdérmico en la noche (6,25 mcg, es decir, una cuarta parte del parche de 25 mcg) durante 3 a 6 meses.
- Etilnilestradiol oral con dosis inicial de 2 mcg diarios por 3 a 6 meses (presentación que no se consigue en Colombia).
- Estrógenos conjugados, en caso de no disponer de los anteriores, a una dosis de 0,3125 mg diario por 3 a 6 meses.

Estas conductas las debe iniciar y controlar el Endocrinólogo Pediatra, idealmente para definir pertinencia de conductas adicionales y continuar la terapia con dosis del estrógeno en ascenso progresivo (parche de estradiol hasta 25 mcg/día, aumentando de 3,1 a 6,2 mcg/24 horas cada 6 meses, o etilnilestradiol oral hasta 5 mcg diarios o estrógenos conjugados 0,625 mg a 1,25 mgs diarios), y adición al tratamiento de progesterona cíclica (usualmente a los 12-24 meses del inicio de la terapia, o cuando la paciente espontáneamente inicie con sangrado, o cuando su útero alcance un tamaño de 35 mm con presencia de línea endometrial, idealmente usando progesterona micronizada oral a dosis de 200 mg/día durante 10 a 12 días del ciclo o medroxiprogesterona 5 a 10 mg/día)^{16,19}.

Es importante aclarar que esta terapia hormonal no se recomienda iniciarla antes de los 13 años de edad cronológica y de los 11 a 11,5 años de edad ósea².

El tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes en las que no se evidencia deficiencia de esta es controvertido, recordando que la interpretación de sus niveles en este contexto debe ser cuidadosa, ya que suelen ser bajos para la edad cronológica, pero ubicarse dentro del rango normal para la edad ósea de la paciente^{2,19} (Ver algoritmo 2).

● Algoritmo 2. Enfoque clínico.



Fuente: Elaboración propia de los autores.



■ Conclusiones

El retraso puberal tiene un impacto importante en el desarrollo físico y social de las pacientes, por lo que requiere de un diagnóstico pertinente y tratamiento adecuado y oportuno bajo la vigilancia del Endocrinólogo Pediatra, todo esto con el objetivo de instaurar de forma controlada el inicio y progresión de la pubertad en las pacientes, según sea su escenario clínico o el tratamiento y control de las patologías subyacentes asociadas, logrando así los mejores desenlaces acorto y largo plazo.

■ Bibliografía recomendada

Mauras N, Ross J, Mericq V. Management of Growth Disorders in Puberty: GH, GnRH α , and Aromatase Inhibitors: A Clinical Review. *Endocr Rev.* Ene 2023;;44(1):1-13. doi: 10.1210/edrv/bnac014. PMID: 35639981.

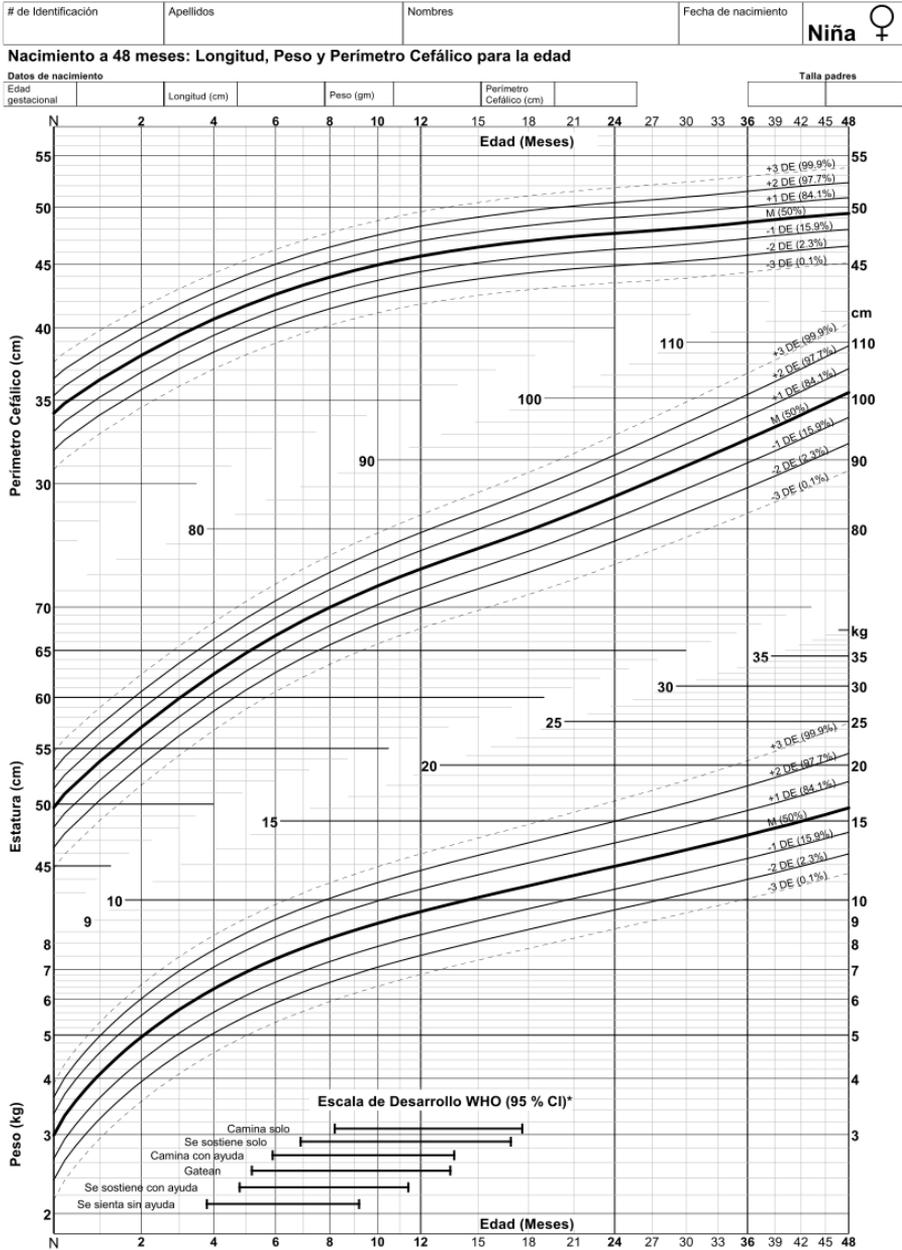
■ Referencias bibliográficas

1. Bradley SH, Lawrence N, Steele C, Mohamed Z. Precocious puberty. *BMJ.* 2020;368:l6597.
2. Pozo J, Muñoz MT. Pubertad precoz y retraso puberal. *Pediatr Integral.* 2015;19(6):389-410.
3. Kaplowitz P, Bloch C. Section on endocrinology, Evaluation and Referral of Children With Signs of Early Puberty. *Pediatrics.* 2016;137(1):e20153732.
4. Reinehr T, Roth CL. Is there a causal relationship between obesity and puberty? *Lancet Child Adolesc Health.* 2019;3(1):44-54.
5. Bakhtiani P, Geffner M. Early Puberty. *Pediatr Rev.* 2022;43(9):483-92.
6. Livadas S, Chrousos G. Molecular and environmental mechanisms regulating puberty initiation: an integrated approach. *Front Endocrinol.* 2019.
7. Silva GE. Pubertad precoz: actualización con una visión desde la pediatría. *Precop SCP.* 2015;14(3):57-70.
8. Carel JC, Léger J. Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med.* 2008;358(22):2366-77.
9. Wood CL, Lane LC, Cheetham T. Puberty: Normal physiology (brief overview). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(3):1-16.

10. Labarta JI, López M, de Arriba A, Ferrer M. Determinaciones bioquímicas basales y tras estímulo de utilidad en el diagnóstico de patología puberal. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2017;8:35-41.
11. Jaramillo C, Campuzano G, Balthazar V, Alfaro JM. Pruebas dinámicas en endocrinología pediátrica: pubertad precoz central. *Medicina & Laboratorio.* 2009;15(7-8):311-27.
12. Latronico AC, Brito VN. Causes, diagnosis and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(3):265-74.
13. Rosenfield RL. Clinical review 6: Diagnosis and management of delayed puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70(3):559-62.
14. Argente J. Diagnosis of late puberty. *Horm Res* 1999; 51(3): 95-100.
15. Dye AM, Nelson GB, Diaz-Thomas A. Delayed Puberty. *Pediatr Ann.* 2018;47(1):e16-e22.
16. Klein DA, Emerick JE, Sylvester JE, Vogt KS. Disorders of Puberty: An Approach to Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* Nov 2017;96(9):590-599.
17. Cochs B, Costa L, Martí L, Guitart M, Cos R, Abad C, et al. Síndrome de insensibilidad a los andrógenos como causa de amenorrea primaria. *Prog Obstet Ginecol.* 2011;54(11):592-595.
18. Gravholt CH, Viuff MH, Brun S, Stochholm K, Andersen NH. Turner syndrome: mechanisms and management. *Nat Rev Endocrinol.* Oct 2019;15(10):601-614.
19. Palmert MR, Dunkel L. Clinical practice. Delayed puberty. *N Engl J Med.* 2012 2;366(5):443-53.
20. Duran P, Marker A, Briceño G, Colón E, Line D, Abad V, et al. Colombian reference growth curves for height, weight, body mass index and head circumference. *Acta Paediatr.* 2016;105(3):e116-25. doi: 10.1111/apa.13269.



● **Figura 1. Gráfica de longitud, peso y perímetro cefálico para la edad.**

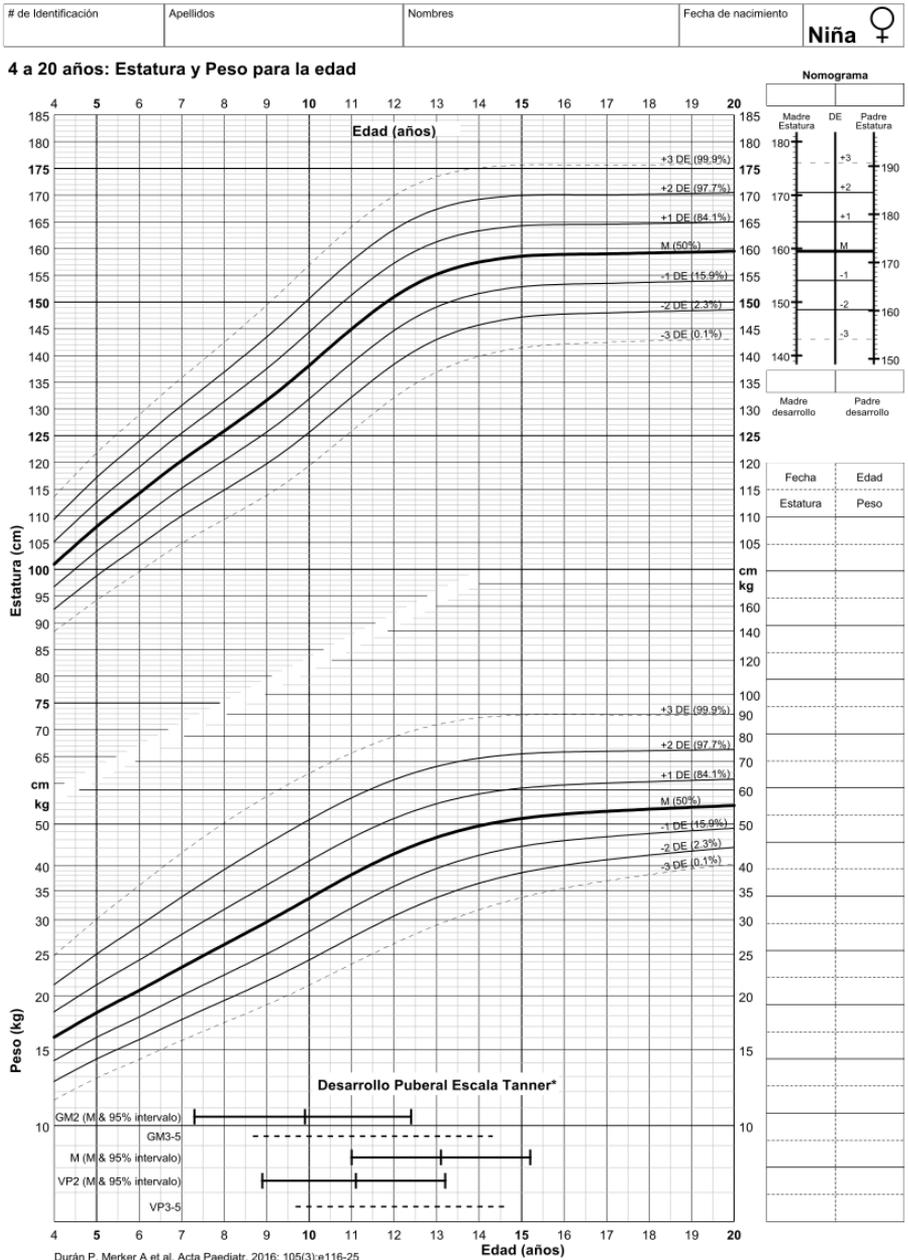


Durán P, Merker A et al. Acta Paediatr. 2016; 105(3):e116-25
 *WHO Multicentre Growth Reference Study Group. Acta Paediatrica Supplement 2006;450:86-95.

PC PAL

Fuente: Elaborado por la Organización Mundial de la Salud con base en referencia ²⁰.

● **Figura 2.** Gráfica de estatura y peso para la edad.



Fuente: Elaborado por la Organización Mundial de la Salud con base en referencia²⁰.