

PUBERTAD RETRASADA

Dra Mónica Cubo

Hospital General de Castellón

El término pubertad retrasada engloba las siguientes situaciones:

a.- Pubertad retrasada propiamente dicha: en la niña ausencia de telarquia a los 13 años de edad, y en los niños volumen testicular menor de 4cc con 14 años de edad.

b.- Pubertad detenida si no hay progresión de los caracteres sexuales ya iniciados en dos años.

c.- Pubertad incompleta, si pasan más de 5 años desde el inicio y en la niña no ha habido menarquia con 16 años (amenorrea primaria) o una vez ha habido menarquia, no hay menstruaciones durante 6 meses (amenorrea secundaria); y en el niño si el volumen testicular es menor de 15 cc.

ETIOLOGÍA:

A.- **Retraso constitucional de crecimiento y desarrollo.** Más frecuente en niños. Existen antecedentes familiares con frecuencia. Suelen ser niños con talla baja, edad ósea (EO) retrasada y que se retrasa el inicio de la pubertad.

En muchas ocasiones es difícil diferenciarlo del hipogonadismo hipogonadotropo.

B.- Retraso puberal asociado a patología crónica.

La malnutrición y todas aquellas patologías que puedan favorecerla, pueden estar implicadas en un retraso puberal: infecciones recurrentes, inmunodeficiencias, patología gastrointestinal, patología renal, patología respiratoria, patología hematológica, endocrinopatías, T. de la conducta alimentaria, ejercicio físico intenso, y otros.

C.- Hipogonadismo hipogonadotropo.

Esta producido por una insuficiencia hipotálamo-hipofisaria que da lugar a una deficiente secreción de gonadotropinas.

Puede ser permanente o transitorio.

Puede ser congénito: por alteraciones genéticas, como en el síndrome de Kallman que asocia anosmia, y asociado a cuadros sindrómicos, como el S. de Prader Willi.

Puede ser adquirido: como en LOE cerebrales, lesiones postquirúrgicas o traumáticas, radioterapia craneal, quimioterapia del SNC, lesiones inflamatorias o infecciosas y Silla turca vacía.

D.- Hipogonadismo hipergonadotropo.

Se produce afectación gonadal con actividad hipotálamo-hipofisaria normal y gonadotropinas elevadas. Suelen ser permanentes.

Pueden ser congénitos: por anomalías cromosómicas ,como s. Klinefelter y Turner; disgenesias ováricas o testiculares; mutaciones en receptores de gonadotropinas; defectos en la síntesis de estrógenos o testosterona; síndrome de insensibilidad a los andrógenos; y algunos otros síndromes.

Pueden ser adquiridos: en castración traumática o quirúrgica, orquitis bilateral, ooforitis autoinmune, quimioterapia o radioterapia, oligospermia o azoospermia idiopática, insuficiencia ovárica idiopática.

ANAMNESIS:

Preguntar por capacidad de olfacción.

Antecedentes personales:

Al nacimiento: antecedente de genitales ambiguos/hipospadias severo, micropene, criptorquidia o hipoxia fetal (disgenesia testicular, Hh aislado o hipopituitarismo).

Otros antecedentes previos:

-Cirugía de criptorquidia (disgenesia testicular, Hh aislado o hipopituitarismo) o torsión testicular (fallo gonadal).

-Hernia inguinal en la mujer (disgenesia gonadal con restos de cromosoma Y o resistencia periférica a andrógenos)

- Insuficiencia suprarrenal (la mutación del gen DAX1 causa hipoplasia suprarrenal congénita asociada a hipogonadismo hipogonadotrofo y también daño tubular →infertilidad)
- Radioterapia (localización gonadal o cerebral) y/o quimioterapia (generalmente daño gonadal)
- Parotiditis (daño testicular por orquitis)
- Patología autoinmunitaria (síndrome poliglandular autoinmune que puede ser causa de hipofisitis)
- Patología endocrinológica
- Traumatismo abdomino-pélvico (daño gonadal)

- Ingesta de fármacos (sobre todo psicótrpos, responsables de hiperprolactinemia como causa de hipogonadismo hipogonadotrofo)
- Patología crónica actual. En la mujer trastorno de la conducta alimentaria y grado de deporte.
- Desarrollo psicomotor (si retraso importante pensar en diversos síndromes como el de Smith-Lemli-Opitz; si es leve-moderado, Klinefelter, etc.)

Antecedentes familiares:

- Consanguinidad en los padres
- De retraso puberal: preguntar por estirón de crecimiento puberal en el padre, edad de la menarquia (y menstruaciones) en la madre y tallas respectivas para el cálculo de la talla diana. Este antecedente suele estar presente en el 50-75% de los casos de los retrasos constitucionales de crecimiento y desarrollo.
- De infertilidad
- De patología autoinmunitaria y endocrinológica.

Exploración Física:

- Peso, talla, IMC, velocidad de crecimiento y tensión arterial. Segmentos corporales (proporciones eunucoides: miembros inferiores largos en comparación con tronco →cociente segmento superior/inferior disminuido considerablemente; propio de hipogonadismos).
- Fenotipo y búsqueda de rasgos dismórficos: anomalías de la línea media.
- Explorar sentido del olfato (la ausencia de olfato permite el diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrofo en el contexto de un síndrome de Kallmann)
- Bocio (tanto el hipertiroidismo como el hipotiroidismo francos son capaces de causar un hipogonadismo hipogonadotrofo)
- Ginecomastia (el hipogonadismo, más frecuentemente el hipergonadotrofo, facilita la aparición de ginecomastia).
- Genitales: en el varón, tamaño del pene y volumen testicular; en la mujer, tamaño de las mamas y del clítoris, aspecto de los labios y presencia de himen(¿imperforado?). Búsqueda de cicatrices de cirugía previa reparadora (hernias inguinales, criptorquidia, etc.)

Exploraciones complementarias:

En varones con antecedentes familiares de retraso puberal (RCCD) puede demorarse el estudio hasta los 15 años de edad; en el caso de las niñas, si el antecedente familiar de RCCD es muy claro (varios familiares del sexo femenino con dicho antecedente, fertilidad constatada y menopausia a una edad normal) y no se acompaña de ningún otro signo, éste puede demorarse hasta los 14 años de edad.

En el resto de los casos debe iniciarse el siguiente estudio:

-Hemograma con VSG, bioquímica (urea, creatinina, iones, bicarbonato, fosfatasa alcalina, función hepática y albúmina) y, si se sospecha de malnutrición, metabolismo del hierro y micronutrientes (Zinc). Descarta enfermedades crónicas causantes de hipogonadismo hipogonadotrofo.

El déficit de Zinc y hierro determina el síndrome de Prasad.

.-Ac antitransglutaminasa IgA, e Ig A total, para descartar celiaquía.

-T4L, TSH. La alteración tiroidea que acontece en los pacientes con hipogonadismo puede ser causa, mera coincidencia o formar parte, ambos, de un proceso común (hipopituitarismo o enfermedad poliglandular autoinmune); por lo tanto, se requiere precaución a la hora de interpretarlos como causa de hipogonadismo y tener en cuenta las otras dos posibilidades. Las alteraciones tiroideas coexistentes pueden consistir en hipotiroidismo o hipertiroidismo, y ser primarios o secundarios, si bien, parece que solo el hipotiroidismo primario franco es el que, provocando la elevación de prolactina, es el único causante de hipogonadismo hipogonadotrofo.

-FSH, LH, androstendiona, SDHEA y testosterona/estradiol.

Unos niveles bajos de FSH, LH y esteroides sexuales están presentes durante la infancia, el retraso puberal temporal, y el hipogonadismo hipogonadotrofo. También el hipogonadismo hipergonadotrofo con activación retrasada puede mostrar este patrón.

Unos niveles elevados de LH y FSH en niñas (niñas con LH >15 UI/L y FSH >15 UI/L; niños con LH >7,5 UI/L, FSH >15 UI/L) con valores bajos de esteroides sexuales en ausencia o detención de desarrollo puberal: hipogonadismo hipergonadotrofo.

En varones LH > FSH nos indica fallo en la producción de testosterona mientras que la FSH > LH es más sensible para diagnosticar daño tubular seminífero.

-Prolactina. La hiperprolactinemia inhibe directamente la secreción de gonadotropinas cuando los niveles de ésta se encuentran elevados, dando

lugar a una pubertad retrasada, detenida, etc. Se requiere investigar causa de hiperprolactinemia.

-Edad ósea. En el RCCD se observa un retraso de edad ósea de más de dos años de forma constante. Una maduración acorde a la cronológica hace poco probable el diagnóstico de RCCD.

-Ecografía pélvica: debe realizarse en la mayoría de los casos. En las mujeres resulta esencial para determinar la presencia o ausencia de útero y anejos; en varones puede ser útil para descartar anomalías anatómicas (generalmente si existe criptorquidia o anomalías genitales).

-Otros estudios a valorar: hormona antimülleriana e inhibina B. Pueden aportar información para distinguir un RCCD de un hipogonadismo hipergonadotropo; en niños prepuberales: una inhibina B > 35 pg/ml y una hormona antimülleriana > 110 pmol/L son más frecuentes en el RCCD.

-Si existe obesidad debe realizarse CLU24h :

Cortisol libre urinario de 24 horas debe realizarse ante una detención del crecimiento acompañado de ganancia ponderal. El síndrome de Cushing puede ser causa, poco frecuente hipergonadismo hipogonadotropo.

-Test de LHRH: en especializada.

No parece mejorar la rentabilidad diagnóstica en los retrasos puberales comparado con la determinación basal de gonadotropinas y esteroides sexuales.

La elevación de FSH/LH (pubertad central) en ausencia de signos puberales (telarquia II o testes > 3 mL) es diagnóstica de un hipogonadismo hipergonadotropo.

La ausencia de respuesta (falta de elevación de LH) permite descartar la activación del eje gonadotropo (pubertad central), si bien, no hay forma de diferenciar entre retraso puberal temporal e hipogonadismo hipogonadotropo.

Para diferenciar entre retraso puberal temporal e hipogonadismo hipogonadotropo:

Será altamente probable que estemos ante un hipogonadismo hipogonadotropo transitorio en:

-Niño con antecedente familiar de RCCD.

-Varón con edad ósea retrasada ≥ 2 años y adrenarquia retrasada.

-Niña con antecedentes familiares claros de RCCD (varios familiares del sexo femenino con menarquía retrasada) donde se constaten fertilidad conservada y menopausia a una edad normal. Cualquier duda obligaría a la realización de una RM hipotálamo-hipofisaria.

-Situaciones que nos harían pensar en un RCCD.

O en el caso de retraso puberal asociado a patología crónica.

Sospecharemos un hipogonadismo hipogonadotropo patológico o permanente si:

-Niña con retraso puberal y sin antecedentes familiares de RCCD, o varón con sospecha de RCCD donde no hay reactivación del eje gonadotropo tras terapia con testosterona.

- Pubertad detenida o incompleta sin causa aparente.
- Clínica o exploración sugestiva de patología intracraneal adquirida como antecedentes de TCE, cefalea, alteraciones visuales, vómitos, diabetes insípida, convulsiones, asociación con otros déficits hormonales.
- Clínica o exploración sugestiva de anosmia o hiposmia (sospecha de síndrome de Kallmann).
- Presencia de criptorquidia bilateral o micropene.
- Presencia de otros signos y síntomas sugestivos de hipogonadismo hipogonadotrofo congénito: defectos de línea media (incisivo central único, labio leporino, fisura palatina), defecto congénito de audición con o sin defectos de pigmentación, sinkinesia bimanual (movimientos en espejo), agenesia renal.

Estudios de 2º Nivel en el hipogonadismo hipogonadotrofo:

No olvidemos reexplorar Rasgos sindrómicos en la exploración física: obesidad, hipotonía, microcefalia.

Pruebas complementarias de segundo nivel:

- Resonancia magnética cerebral centrada en hipotálamo-hipófisis que incluya bulbos olfatorios.
- Estudio hormonal del resto de los ejes adenohipofisarios (ACTH, cortisol, IGF-1, BP3, T4L, TSH, PRL) y balance hídrico (para descartar posibilidad de diabetes insípida central).

Estudio genético dirigido en el hipogonadismo hipogonadotrofo:

Según se trate de herencia autosómica o recesiva o dominante, o herencia ligada al cromosoma X; el fenotipo asociado; y la presencia o ausencia de anosmia, orientaremos el estudio hacia unos u otros genes.

Estudios en el hipogonadismo hipergonadotrofo:

En ausencia de antecedentes personales sugerentes de ser el origen, de cuadro sindrómico sospechoso (generalmente en presencia de retraso mental) o de alteración del cariotipo (incluida la adolescente con fenotipo externo mujer pero cariotipo XY), debe descartarse en la mujer una ooforitis autoinmune (anticuerpos anti-ovario) o sospecharse una enzimopatía.

Tratamiento del retraso puberal por hipogonadismo hipergonadotropo o hipogonadotropo en el varón:

Inicio con edad ósea entre los 12 a 13 años, no antes de los 12 años de edad cronológica (preferiblemente con 14 años).

* Las indicaciones, el inicio, las dosis y los preparados de testosterona son diferentes para el RCCD.

Fase de inducción: duración aproximada de 2-3 años:

De primera elección (intramuscular): Cipionato o Enantato de testosterona intramuscular a dosis crecientes:

-Primeros 6 meses: 50 mg IM al mes

-De 6 a 12 meses: 100 mg IM al mes

-De 12 a 18 meses: 150 mg IM al mes.

-A partir de los 18 meses, disminuir el intervalo cada 2 semanas durante 6 meses más, seguido posteriormente de la dosis de adulto (200 mg/2 semanas). Así se puede mantener hasta 3 años del inicio de la terapia y continuar con la fase de mantenimiento.

Alternativa tópica: Gel de testosterona 50 mg/5gr.

Fase de mantenimiento:

comienza cuando se llega a una dosis estable de testosterona 150-200 mg IM cada 2 semanas (aprox. a los 2 años del inicio).

De primera elección: Undecanoato de testosterona 1 gr/4ml intramuscular: primera dosis de 1 gr IM, la 2ª dosis a las 6 semanas y luego 1 gr IM indefinidamente cada 10-14 semanas.

Además de inyecciones menos frecuentes, otra ventaja en comparación con el resto de esteres de testosterona (cipionato o enantato) es la liberación progresiva de testosterona que permite unos niveles más adecuados en sangre.

Alternativas:

Gel de testosterona 50mg/5gr (1%) o preparado del 2%: 50-100 mg/día. Comenzar con una aplicación una vez al día (después de la ducha, preferiblemente matutina) en piel limpia y seca.

Este método no induce el crecimiento gonadal ni la espermatogénesis. Se produce virilización y ganancia de masa ósea y muscular.

Efectos 2º:

En todos los preparados existe riesgo, en mayor o menor grado y dependiente de la dosis, de policitemia, acné, alopecia, aumento del peso, hiperplasia prostática, etc. El cierre epifisario precoz es posible por lo que debe valorarse retrasar el inicio en algunos casos.

Seguimiento:

-Clínicamente mediante la exploración de los signos de desarrollo puberal (vello, tamaño peneano y voz) y cada 3-6 meses, la maduración ósea y la velocidad de crecimiento cada año.

-Analíticamente, se realizará medición de testosterona y de hemograma (hematocrito) al inicio del tratamiento y al modificar la dosis. La interpretación de la testosterona diferirá según el preparado:

Cipionato o Enantato de testosterona: pico a los 2-3 días con descenso a los 10-12 días, por lo que la medición de testosterona debe hacerse justo antes de la siguiente dosis (entre 10 y 12 días de la inyección previa). Sus niveles de deben encontrarse en el límite inferior de la normalidad para el estadio puberal.

Undecanoato de testosterona 1gr: los niveles de testosterona deben encontrarse en el límite inferior de la normalidad antes de la siguiente inyección.

Parches de testosterona: se recomienda la medición de testosterona por la mañana tras 12 a 36 horas de la aplicación del parche. Si se superan los valores normales o aparecen síntomas, se reduce la dosis a los preparados de "1,8 mg/24h" ó "1,2 mg/24h" (también 2 parches cada 48 horas).

Gel de testosterona: Se requiere de una monitorización de los niveles de testosterona alrededor de 7-14 días después del inicio de la terapia, preferiblemente antes de la administración de la siguiente dosis.

Tratamiento del retraso puberal por hipogonadismo hipergonadotropo o hipogonadotropo en la niña:

Inicio con edad ósea de 11 a 12 años (idealmente con edad cronológica entre 12-13 años).

Las indicaciones, el inicio, las dosis y los preparados de estrógeno son diferentes para el RCCD.

Fase de inducción:

duración aproximada de 2-3 años, mínimo 2 años. Existen dos tipos de estrógenos: naturales (17-beta-estradiol y equinos conjugados) y sintéticos (etinilestradiol), siendo preferibles los primeros.

En ninguno de los casos prolongar la inducción más de 36 meses por el riesgo de hiperplasia endometrial y adenocarcinoma de endometrio.

De primera elección (vía transdérmica): 17-beta-estradiol cutáneo a dosis crecientes:

-Primeros 6 meses: 0,05-0,07 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ó 3.1-6.2 $\mu\text{g}/24$ horas que equivale a 1/8-1/4 de un parche cutáneo de “25 $\mu\text{g}/24$ horas” (solo por la noche; ponerlo al acostarse y retirarlo al levantarse).

Se coloca en abdomen, nalgas o parte baja de la espalda.

Posteriormente: incremento progresivo de la dosis cada 6 meses según avance del desarrollo puberal y de acuerdo con la optimización deseada de la talla final. Se va aumentando progresivamente dosis hasta desarrollo mamario M4 y útero 35-40 mm con línea endometrial visible, momento en que empieza la fase de continuación.

Alternativas orales (por orden de elección):

-17-beta-estradiol oral a dosis crecientes hasta los dos años. A partir de los 2 años del inicio: 2 mg/día VO (una dosis diaria) hasta desarrollo mamario M4 y útero de >35-40 mm con línea endometrial visible o inicio de menstruación, en que empieza la fase de mantenimiento.

-Etinilestradiol: en este caso la equivalencia es 10 μg de etinilestradiol = 1 mg de 17-beta-estradiol. La dosis genérica inicial es de 2 μg día, incrementando la dosis a 5,10, 15 y 20 μg /día cada 6-12 meses.

Fase de mantenimiento que comienza con desarrollo mamario M4 y útero de >35-40mm

Con línea endometrial visible, o si se ha iniciado ya la menstruación. Se asocian progestágenos al principio durante 5 días al mes, una vez el desarrollo mamario es completo se pueden administrar durante 10 días. Alternativas:

De primera elección (vía transdérmica): Parche de 17-beta-estradiol combinado con Noretisterona administrado secuencialmente (el ciclo dura 28 días).

Cada parche se coloca en una zona del abdomen limpia y seca, y se cambia Por el siguiente 2 veces por semana; el ciclo se repite indefinidamente sin descanso.

Alternativas orales \pm transdérmico (por orden de elección): estrógenos (17-beta-estradiol en parche “50 mg/24h”, 17-beta-estradiol oral 2 mg/día o etinilestradiol oral 20 $\mu\text{g}/\text{día}$) asociados a progestágenos orales (medroxiprogesterona oral 5-10 mg/día, progesterona natural micronizada oral 200 mg/día, norgestrel oral 0.5 mg o noretisterona parche “250 $\mu\text{g}/24\text{h}$ ”) a dosis crecientes. De igual forma, el ciclo dura 28 días.

El tratamiento supone el desarrollo mamario en la fase de inducción; inicio de la menarquía y para completar el desarrollo puberal en la fase de mantenimiento. Se pretende, además, una optimización de la talla adulta, evitar la osteoporosis, disminuir el riesgo cardiovascular y evitar los problemas psicosociales. Este método no induce el crecimiento gonadal ni la ovogénesis.

Efectos secundarios:

Estrógenos orales: Náuseas, vómitos, retención hidrosalina, tensión mamaria, cefalea, ganancia ponderal, disfunción hepática, litiasis biliar, pancreatitis, hipertensión arterial e hipercoagulabilidad (riesgo tromboembólico).

Tratamientos prolongados aumentan el riesgo de cáncer de útero, riesgo que disminuye si se asocian progestágenos. El riesgo tromboembólico parece mayor con el etinil-estradiol que con el 17-beta-estradiol.

Transdérmicos : Son algo menores a los orales, fundamentalmente los efectos secundarios digestivos, hepáto-biliares y de hipercoagulabilidad.

-Progestágenos: Depende del preparado aunque, por regla general, vaginitis; disminución de la libido, depresión, insomnio, cefalea, mareo, dolor abdominal, erupción cutánea, alopecia, acné e irregularidades menstruales.

Seguimiento:

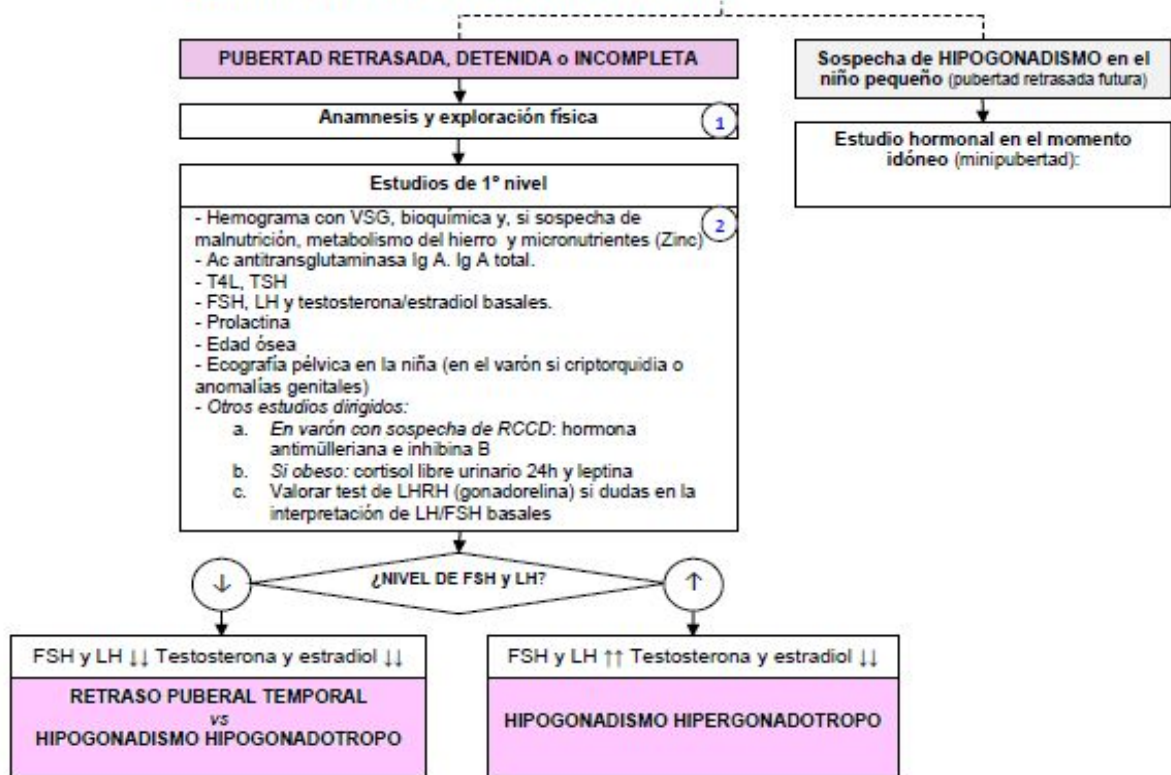
-Clínicamente mediante la exploración de los signos de desarrollo puberal (desarrollo mamario) cada 3-6 meses, la maduración ósea y la velocidad de crecimiento cada año.

-Ecografía pélvica anual (o semestral) para decidir comienzo de fase de mantenimiento (útero de >35-40 mm , con línea endometrial visible, junto con estadio mamario M4.

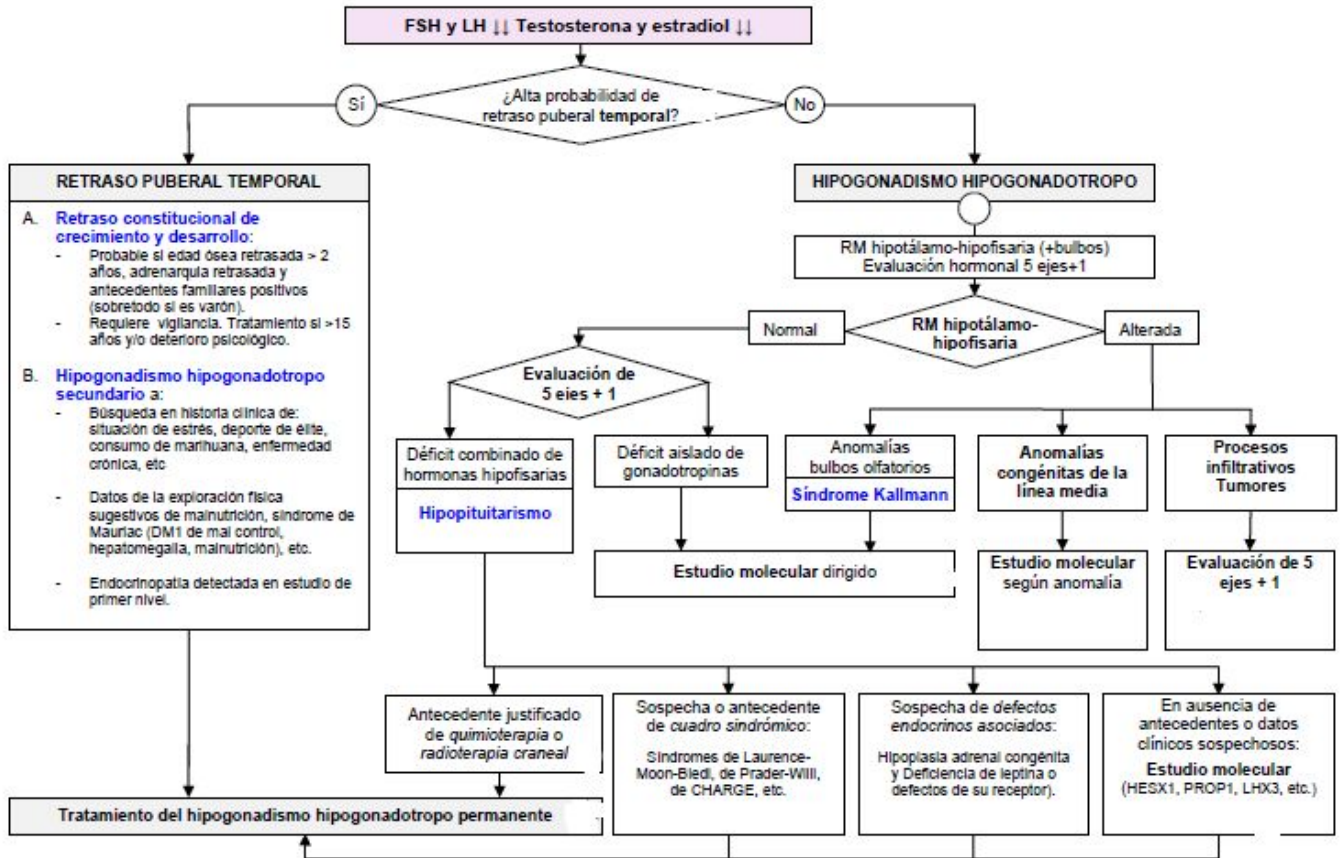
Analíticamente mediante la determinación de FSH, LH y estradiol, anual. En el caso de hipogonadismo hipergonadotrofo en fase de mantenimiento (no antes) se pretenden niveles ggnormales de estradiol (la FSH y LH no suelen normalizarse).

Estos tratamientos no son útiles para inducir la fertilidad, para ello se utiliza en el varón gonadotropina coriónica humana; y en la mujer se induce la ovulación con gonadotropinas o con administración pulsátil de GnRH.

Algoritmo general de PUBERTAD RETRASADA



Algoritmo A. Sospecha de HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO en una PUBERTAD RETRASADA



Algoritmo B. Sospecha de HIPOGONADISMO HIPERGONADOTROPO en una PUBERTAD RETRASADA

