

Inducción de la pubertad

Raquel Barrio, Belén Roldán, María Martín-Frías

Unidad de Endocrinología y Diabetes Pediátrica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid (España)

Resumen

El proceso de maduración del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal comienza en la vida fetal, se activa durante los primeros meses postnatales "minipubertad" y culmina en la pubertad con el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y la capacidad reproductiva. El retraso puberal se define como la falta de comienzo de la misma por encima de 2-2,5 DE respecto de la población de referencia. Las causas de ausencia de desarrollo puberal pueden ser por una hipogonadismo hipo (HH) o hipergonadotropo (HHiperg) y éstos pueden ser congénitos o adquiridos; dejamos a parte al retraso constitucional que da lugar a un retraso y no a una ausencia de pubertad, que en general no precisa tratamiento. Su diagnóstico precoz y conocer el tipo de hipogonadismo es importante para la inducción de la pubertad. En el HH se puede inducir con GnRH pulsátil (bombas de infusión, dosis inicial 5 a 25 ng/kg cada 90 a 120 minutos, inicialmente nocturno, incrementando posteriormente durante las 24 h) o con gonadotropinas sc (LH 500 UI y FSH 75 UI 3 veces/semana con aumento progresivo de dosis) o con esteroides sexuales. En el caso el HHiperg se hará siempre con esteroides sexuales. En el varón, en España, donde no se dispone de preparado oral de undecanoato de testosterona, se realiza con cipionato o enantato de testosterona im a dosis progresivas y en el mantenimiento puede utilizarse el undecanoato de testosterona por vía im cada 12 semanas, pero lo más fisiológico es la utilización de testosterona en gel o parches. En caso de la mujer se utilizan estrógenos transdérmicos a dosis progresivamente crecientes y hacia los 24-36 meses se añaden progestágenos micronizados intravaginales u orales.

Palabras clave: Pubertad retrasada, Hipogonadismo, Minipubertad, Inducción puberal, Testosterona, Estrógenos transdérmicos.

El comienzo de la pubertad está precedido por dos periodos de actividad del haz hipotálamo-hipofiso-gonadal (HHG): en la vida fetal y durante los primeros meses postnatales⁽¹⁾. El haz HHG, ya activo a mitad de la gestación, se silencia cerca del final de la misma por el feedback negativo que ejercen las hormonas placentarias (especialmente estrógenos) que desaparece en la primera semana de vida. La activación del haz HHG fetal en varones juega un papel importante en el desarrollo genital⁽²⁾.

Mini-pubertad

Al nacer las gonadotropinas están bajas, a la semana el haz HHG se reactiva e incrementa el nivel de gonadotropinas (pico entre la 1ª y 12 semanas), predominando los niveles de Hormona Foliculo-Estimulante (FSH) en niñas y de Hormona Luteinizante (LH) en varones. Las gonadotropinas disminuyen hasta el 6º mes, excepto la FSH en la niña que permanece elevada hasta los 3-4 años. Después, el haz HHG permanece quiescente (no se conocen los mecanismos) hasta la pubertad en que vuelve a reactivarse. En ambos sexos, la producción postnatal de gonadotropinas lleva a la activación gonadal.

En **varones**, la Testosterona (T) alcanza un nivel pico entre 1 y 3 meses de edad, con declinar posterior siguiendo el descenso de LH. La actividad biológica de esta T está cuestionada, ya que los niveles de SHBG se incrementan de manera concomitante, llevando a un menor incremento de la T-libre sobre la total. Sin embargo, sí que se observa incremento del tamaño del pene, crecimiento del testículo y de la actividad prostática, que se considera importante para el desarrollo de los genitales y para la adquisición del comportamiento masculino.

En las **niñas**, la elevación de las gonadotropinas lleva a la maduración de los folículos ováricos y al incremento de los niveles de estradiol de carácter fluctuante que se asocia a un incremento temporal del desarrollo folicular ovárico. Con frecuencia se ven grandes folículos ováricos durante el 1 y 2º año de vida.

No se conoce la significación biológica de la mini-pubertad ni las consecuencias a largo plazo de la misma, puede que juegue un papel importante en el futuro desarrollo de una pubertad normal. En el contexto de la teoría de la programación perinatal, este periodo parece ser importante para la salud reproductiva. Hoy algunos autores abogan por el tratamiento neonatal del HH con gonadotropinas para mejorar el desarrollo puberal y la fertilidad futura⁽³⁾.

Pubertad

La pubertad es el periodo en el que se consigue el desarrollo de los caracteres sexuales adultos y la capacidad reproductiva. Requiere un HHG intacto y en su puesta en marcha juega un papel importante la reactivación de la secreción pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). Existe una compleja red de genes implicados en el desencadenamiento de la pubertad⁽⁴⁾. La GnRH estimula la secreción pulsátil de LH y FSH, las cuales estimulan la maduración gonadal y activan la producción de los esteroides gonadales. El inicio de la pubertad está determinado genéticamente, con gran influencia de la herencia, etnia, nivel nutricional y factores ambientales. El comienzo de la pubertad varía entre las distintas razas y países, en general, alrededor de los 10 años en la niña y los 12 años en el varón. Los primeros signos clínicos de pubertad son el desarrollo mamario en la niña y el aumento del tamaño testicular en el varón (>3 ml)⁽⁵⁾. La pubarquia no debe ser considerada como un signo de inicio puberal, pues depende del efecto del aumento de los esteroides suprarrenales tras la adrenarquia.

El retraso puberal⁽⁶⁾ se define como la ausencia de la aparición del desarrollo mamario en la niña o del aumento del tamaño testicular en el varón a una edad superior a 2 a 2 ½ DE de la población de referencia, en general a los 13 años en la niña y a los 14 años en el varón. El retraso puberal se debe a una inadecuada secreción de esteroides gonadales debido a alteraciones hipotalámicas, hipofisarias o gonadales⁽⁷⁾. Las formas congénitas, con afectación intraútero precoz, dan lugar a formas más severas que en el varón cursan con micropene y criptorquidia.

Causas del retraso de la pubertad

Retraso constitucional del crecimiento y desarrollo

Es la causa más frecuente de retraso puberal en ambos sexos, es más frecuente en el varón y se

considera una variante de la normalidad. Para su diagnóstico hay que descartar las otras causas patológicas de retraso puberal. Suele haber antecedentes familiares de retraso puberal. Antes de la pubertad se acompaña de talla baja y retraso madurativo y suelen alcanzar la talla genética. No necesita tratamiento excepto si existe un gran impacto psicológico. En este caso, dosis bajas de esteroides sexuales pueden poner en marcha la pubertad sin afectación de la talla final. En la actualidad no está recomendado el uso de GH, anabolizantes esteroideos ni inhibidores de la aromatas⁽⁸⁾.

Hipogonadismo⁽⁹⁾

El hipogonadismo en el varón se refiere a una disminución en cualquiera de las dos funciones principales del testículo, la producción de esperma y/o de T, y en la mujer, a una disminución en la producción de estrógenos y progestágenos y alteración de la ovulación. Estas anomalías pueden deberse a alteraciones del testículo o del ovario (hipogonadismo primario o hipergonadotropo [HHiperg]) o a alteraciones del hipotálamo o de la hipófisis (hipogonadismo secundario o hipogonadotropo [HH]). La distinción entre ambos se hace cuantificando la concentración sérica de gonadotropinas.

Causas de Hipogonadismo hipogonadotropo

- Permanente: déficit de GnRH, deficiencias combinadas de hormonas hipotálamo-hipofisarias, tumores del SNC, enfermedad infiltrativa y secundarios a Quimio (QT) y Radioterapia (RT).
- Funcional: enfermedad sistémica, enfermedad inflamatoria crónica intestinal, celiacía, anorexia nerviosa, bulimia, hipotiroidismo y ejercicio excesivo.

Causas de Hipogonadismo hipergonadotropo

- Síndrome Turner, síndrome Klinefelter, disgeneia gonadal y alteración gonadal secundaria a QT o RT

Enfoque diagnóstico

Se basa en los signos clínicos y síntomas, la confirmación por métodos de laboratorio (hormonales), estudios de imagen y genéticos⁽¹⁰⁾.

En el HH hay que hacer una minuciosa historia familiar para la búsqueda de datos de anosmia, ausencia de reglas en mujeres, historia familiar de retrasos puberales o presencia de anomalías esqueléticas. En el retraso puberal, la edad ósea ayuda a distinguir entre hipogonadismo funcional y permanente⁽¹¹⁾. La edad ósea raramente progresa más allá de los 12 a 13,5 años sin la presencia de

esteroides gonadales. En el **varón** el diagnóstico de HH se basa en la presencia de niveles bajos de T, inhibina B, hormona antimülleriana (mantiene niveles prepuberales de HAM⁽¹²⁾) y de espermatozoides asociado a niveles bajos o normales de LH y FSH; no es necesario la realización del test de GnRH (no discrimina bien entre el origen hipotalámico o hipofisario del déficit). La ausencia de pulsatilidad nocturna de LH es un buen marcador. En la **mujer** las concentraciones bajas de estradiol es la norma, pero sólo son valorables en la edad puberal.

Antes de hacer el diagnóstico de HH aislado, hay que investigar la función de la hipófisis anterior para descartar otros déficits hormonales o hiperprolactinemia que pueden formar parte de las formas sindrómicas de HH congénito⁽¹³⁾. La RM cerebral y de los bulbos olfatorios es útil en las formas congénitas de HH, como el síndrome de Kallmann, y en las formas adquiridas. La ecografía renal es importante, en el síndrome de Kallmann puede revelar malformaciones renales o agenesia, principalmente en pacientes con anomalías del gen *KAL1*, y suele ser normal en las formas aisladas de HH congénito. La ecografía testicular y de genitales internos es útil para determinar con precisión el volumen testicular y ver la integridad de las vías seminales y de los vasos deferentes, que si son anómalos complican el tratamiento de la fertilidad. En la mujer, la ecografía pélvica es útil para determinar el tamaño uterino, que refleja la impregnación de estrógenos, así como el grosor endometrial, tamaño ovárico y número y tamaño de los folículos que se correlaciona con la severidad del déficit de gonadotropinas.

El diagnóstico definitivo del HH congénito en ausencia de historia familiar o datos de alteración genética es difícil hasta los 18 años, excepto si existen otros hechos sugestivos como micropene, criptorquidia, anosmia, defectos esqueléticos o agenesia renal. Un 10% de los casos de HH idiopáticos son reversibles.

Inducción de la pubertad

Los objetivos de la inducción de la pubertad son conseguir un desarrollo puberal completo con una adecuada cronología y la adquisición y optimización de la capacidad reproductiva. Además, maximizar la consecución de la talla adulta, evitar osteoporosis, disminuir el riesgo cardiovascular y evitar problemas psicosociales. El diagnóstico precoz del hipogonadismo facilita que la inducción de la pubertad se haga a una edad apropiada. Antes del tratamiento hay que diferenciar entre HH y retraso constitucional.

Tratamiento para la inducción de la pubertad

El tratamiento del retraso puberal generalmente se inicia en niñas mayores de 12 años y en varones

mayores de 14 años con EO superior a 12,5 años. Hay tres opciones de tratamiento: administración pulsátil de GnRH, administración de gonadotropinas o de esteroides sexuales. En el HHiperg sólo podremos utilizar los esteroides sexuales⁽¹⁴⁾.

La opción terapéutica usada dependerá de los objetivos: desarrollo de los testículos/ovarios o sólo de los caracteres sexuales secundarios, conseguir y mantener masa muscular y ósea adecuada y restaurar la fertilidad⁽¹⁵⁾. No hay que olvidar el aspecto psicológico del retraso o ausencia de la pubertad. Entre las dificultades de este tratamiento está distinguir entre las formas transitorias y las permanentes del HH.

En los casos de hipogonadismo funcional hay que tratar siempre la causa de base. En los casos de HH podemos inducir la pubertad con la administración pulsátil de GnRH (bombas de infusión, dosis inicial 5 a 25 ng/kg cada 90 a 120 minutos inicialmente nocturno, con incremento hasta pulsos de 25 a 600 ng/kg, en base a las concentraciones de T conseguidas, en las 24 h; hay una experiencia muy limitada) o con las gonadotropinas exógenas (LH 500 UI x 3 veces por semana sc junto a FSH 75 UI x 3 veces por semana y luego aumento progresivo de dosis según respuesta clínica y analítica)⁽¹⁶⁾. Estas dos modalidades terapéuticas se utilizan con el objetivo de inducir el aumento del tamaño testicular y la espermatogénesis en el varón y la ovulación en la mujer. La inducción de la espermatogénesis tarda de 1 a 2 años en la pubertad normal, por lo que la duración del tratamiento será prolongada, tanto con GnRH como con gonadotropinas; la respuesta depende del tamaño testicular al iniciar el tratamiento. Este tipo de terapia no es útil en el varón con antecedente de criptorquidia ya que la respuesta es pobre. Se obtiene mejor resultado sobre el aumento del tamaño testicular con GnRH vs gonadotropinas; sobre la inducción de la espermatogénesis el efecto es semejante, con una respuesta positiva en el 90-95% de los casos.

Con frecuencia en el HH y siempre en el HHiperg la inducción de la pubertad se hace con la administración de esteroides sexuales para el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios en ambos sexos y conseguir y mantener la masa muscular y ósea.

En el varón: T (preparados orales de acción prolongada o gel de T diario que es más fisiológico). La **inducción** se suele hacer con enantato o cipionato im, inicial cada 4 semanas con dosis progresiva y acortando intervalos (Tabla 1). La T oral no modificada es prácticamente metabolizada en su paso por el hígado. La T alquilada en posición 17 (metiltetosterona y fluoximesterona) escapa al metabolismo hepático pero tiene alto riesgo de complicaciones

Tabla 1. Inducción/mantenimiento de la pubertad en varón con esteroides sexuales.

Preparados de testosterona	Dosis	Ventajas	Desventajas
<u>Inicial</u> Ésteres testosterona (im) Enantato o Cipionato	. 50 mg/mes, 6 m . 100 mg/mes, 6 m . 150 mg/mes, 6 m . 150-200 mg , 2 s	Mucha experiencia Barato	. Inyectable . Fluctuación nivel T . Mayor eritrocitosis
<u>Mantenimiento</u> (im) Undecanoato testosterona	. 1000 mg dosis inicial [2ª dosis a 6 semanas] . 1000 mg cada 10-14 s	. Inyección menos frecuente . Poca fluctuación de T	. Dolor inyección . Volumen grande . A veces tos
Parches testosterona	. 2,5 a 5 mg diario no escrotal	. Remeda ritmo circadiano T . Niveles medio-normal de T . No inyección . Flexibilidad dosis . Menor eritrocitosis	. Irritación piel . Si sudor, se despegan . Nivel normal/bajo T . Aplicación diaria . Más caros
Testosterona gel (1%)	. 2,5 a 5 g (libera 2,5 a 5 mg de T) poner cada noche	. Remeda ritmo circadiano T . Niveles de T medio-normal . No inyección . Flexibilidad dosis . Menor eritrocitosis	. Si contacto con otra persona se trasfiere T . Aplicación diaria . Más caros . Niveles moderadamente altos de DHT . A veces ligera irritación cutánea

T: Testosterona. DHT: Dihidrotestosterona

hepáticas, tales como colostasis, adenoma/carcinoma hepático y pielosis hepática. El undecanoato de T vía oral se absorbe en el intestino por los linfáticos y evita el metabolismo hepático, tiene una vida media muy corta y hay que darla 4 veces al día (no disponible en nuestro país y parece producir niveles erráticos de T)⁽¹⁷⁾. Una formulación con aceite de castor y propilenglicol mantiene la farmacocinética y alarga la vida media; de ella faltan estudios de seguridad a largo plazo. El gel de T no está aprobado para menores de 18 años, pero podría ser un método más fisiológico de inducción de la pubertad. Todavía en nuestro país no utilizamos la vía oral para inducir la pubertad. En la fase de **mantenimiento** (no para la inducción) puede utilizarse el undecanoato de T por vía im cada 12 semanas, que se va liberando progresivamente y mantiene niveles adecuados de T durante ese periodo. No es bien conocido si la restauración del ciclo normal circadiano de T es importante. El ritmo nictameral se obtiene con parches de T o con gel de T por la mañana.

El 10% del gel se absorbe en el estrato córneo y actúa como reservorio del que se libera lentamente. Recientemente se ha planteado el tratamiento de los varones con HH congénito durante el periodo neonatal con GnRH pulsátil⁽¹⁸⁾.

En la mujer se deben utilizar los estrógenos transdérmicos con progestágenos micronizados a partir de la edad habitual de inicio puberal, alrededor de los 12 años (Tabla 2). La **inducción** consiste en una fase inicial de estrogenización, similar a lo que ocurre de forma natural en el inicio puberal, de entre 24 y 36 meses de duración. Una vez alcanzado el desarrollo mamario y uterino deseados (S4 y tamaño uterino por ecografía pélvica de >34-40 mm con línea endometrial visible), o bien si existe sangrado vaginal recidivante, se asociará tratamiento con progestágenos. Los estrógenos de administración transdérmica presentan mayor biodisponibilidad que por vía oral, mejor tolerancia gastrointestinal y menor toxicidad hepato-biliar al evitar el primer

Tabla 2. Protocolo inducción de la pubertad con estrógenos transdérmicos en la niña con hipogonadismo.

Tiempo meses	Estradiol dosis	Estradiol Objetivo (pg/ml)	Puntuaciones
0	0.1 µg/Kg	3-4	Aplicar porción de parche al acostarse y retirarlo al levantarse
6	0.1 µg/Kg	3-4	Aplicar porción de parche <u>continuamente</u> . Cambiar el parche 1-2 v/semana. Control de niveles de E2
12	0.2 µg/Kg	6-8	
18	12.5 µg	~12	
24	25 µg	~25	
30	37.5 µg	~37	
36	50 µg	~50	Comenzar progestágenos micro-nizados: vaginales 200 mcg/día (<i>o antes si existe sangrado vaginal recidivante</i>) o vía oral 12 días / mes, del 10° al 21 día
42	75 µg	~75	
48	100 µg	~50-150	Dosis adulto
Davenport ML . J Clin Endocrinol Metab 2010;95:1487-1495 ²¹			

paso hepático. También parece que no interfieren en la respuesta de la IGF1 al tratamiento con GH⁽¹⁹⁾. Una inapropiada utilización de estrógenos puede llevar a una inapropiada maduración ósea con talla baja e irregularidades menstruales.

Monitorización del tratamiento

- Desarrollo de los caracteres sexuales secundarios: desarrollo mamario en la mujer; tamaño testicular en el varón tratado con GnRH o gonadotropinas.
- Maduración ósea
- Crecimiento
- Varones: la recomendación de medición de T varían según el tipo de terapia⁽²⁰⁾.
 - En los preparados de acción prolongada, como el undecanoato vía im, la T debe estar en nivel proyectado a la semana y en el límite bajo antes de la próxima inyección. En la terapia con parches, se debe medir T por la mañana; con gel, en cualquier momento. Hay que vigilar la eritrocitosis al inicio, a los 3 a 6 meses y después de cada cambio de dosis.
- En las mujeres:
 - Niveles de estradiol en las diferentes fases del tratamiento para llegar a objetivos.
 - En HHiperg medir gonadotropinas.

Conclusiones

La ausencia de la minipubertad puede indicarnos la presencia de un hipogonadismo, su constatación puede ayudarnos a un diagnóstico y a una inducción precoz de la pubertad. La inducción de la pubertad en el varón va a depender de si se trata de un HH o HHiperg. En el primer caso se puede inducir con análogos GnRH o gonadotropinas y en ambos con testosterona si lo que buscamos es solo el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. La inducción de la pubertad en las niñas debe hacerse con estrógenos transdérmicos a dosis iniciales bajas y nocturnas, con incremento progresivo.

Referencias Bibliográficas

- Kuiri-Hänninen T, Sankilampi S, Dunkel L. Activation of the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis in Infancy: Minipuberty. *Horm Res Paediatr* 2014;82:73-80.2
- Knickmeyer RC, Auyeung2 B, Davenport ML. Assessing prenatal and neonatal gonadal steroid exposure for studies of human development: methodological and theoretical challenges. *Frontiers in Endocrinology* 2015;5:1-3.
- Bouvattier C, Maione L, Bouligand J, Dodé C, Guiochon-Mantel A, Young J. Neonatal gonadotropin therapy in male congenital hypogona-

- dotropic hypogonadism. *Nat. Rev. Endocrinol* 2012; 8:172-182.
4. Villanueva C, Argente J. Pathology or Normal Variant: What Constitutes a Delay in Puberty?. *Horm Res Paediatr* 2014;82:213-221.
 5. Susman EJ, Houts RM, Steinberg L, Belsky J, Cauffman E, Dehart G, Friedman SL, Roisman GI, Halpern-Felsher BL; Eunice Kennedy Shriver NICHD Early Child Care Research Network. Longitudinal development of secondary sexual characteristics in girls and boys between ages 9 and 15 years. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010;164:166-173.
 6. Kaplowitz PB. Delayed puberty. *Pediatr Rev* 2010; 31:189-195.
 7. Grumbach MM, Styne DM. Puberty: ontogeny, neuroendocrinology, physiology and disorders. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, et al, editors. *Williams' textbook of endocrinology*. 12th edition. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 2011. p. 1055-1201.
 8. Palmert MR, Dunkel L. Delayed puberty. *New Engl J Med* 2012;366:443-453.
 9. Dwyer AA, Phan-Hug F, Hauschild M, Elowe-Gruau E, Pitteloud N. Hypogonadism in Adolescence. *European Journal Endocrinology* 2015 Accepted Preprint first posted on 4 February 2015 as Manuscript EJE-14-0947
 10. Blanco S, Kaiser U. The genetic and molecular basis of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Nat Rev Endocrinol* 2009;5:569-576.
 11. Liora Lazar, Moshe Phillip. Pubertal Disorders and Bone Maturation. *Clin Pediatr North Am* 2012;41:805-825.
 12. Coutant R, Biette-Demeneix E, Bouvattier C, Bouhours-Nouet N, Gatelais F, Dufresne S, Rouleau S & Lahlou N. Baseline inhibin B and anti-Mullerian hormone measurements for diagnosis of hypogonadotropic hypogonadism (HH) in boys with delayed puberty. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010;95:5225-5232.
 13. Sykiotis GP, Hoang XH, Avbelj M, Hayes FJ, Thambundit A, Dwyer A et al. Congenital idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: evidence of defects in the hypothalamus, pituitary, and testes. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:3019-3027.
 14. Nabhan Z, Eugster EA. Hormone replacement therapy in children with hypogonadotropic hypogonadism. Where do we stand? *Endocr Pract.* 2013;19:968-971.
 15. Dunkel L, Quinton R. Induction of puberty. *European Journal of Endocrinology* 2014;170: R229-R239.
 16. Barrio R, de Luis D, Alonso M, Lamas A, Moreno JC. Induction of puberty with human chorionic gonadotropin and follicle-stimulating hormone in adolescent males with hypogonadotropic hypogonadism. *Fertility & Sterility* 1999;71:244-248.
 17. Santhakumar A, Miller M, Quinton R. Pubertal induction in adult males with isolated hypogonadotropic hypogonadism using long-acting intramuscular testosterone undecanoate 1-g depot (Nebido). *Clinical Endocrinology* 2014; 80: 155-158.
 18. Bouvattier C, Maione L, Bouligand J, Dode C, Guiochon-Mantel A, Young J: Neonatal gonadotropin therapy in male congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8: 172-182.
 19. Ross JL, Quigley CA, Cao D, Feuillan P, Kowal K, Chipman JJ, Cutler GB Jr. Growth hormone plus childhood low-dose estrogen in Turner's syndrome *N Engl J Med* 2011;364:1230-1242.
 20. Nieschlag E. Klinefelter syndrome: the commonest form of hypogonadism, but often overlooked or untreated *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110: 347-353.
 21. Davenport ML. Approach to the patient with Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1487-1495.