



11237

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

220

División de Estudios de Postgrado
Hospital Infantil de México
"Federico Gómez"

**TELARCA PREMATURA. INCIDENCIA Y PROGRESIÓN A
PUBERTAD PRECOZ. EXPERIENCIA DE 10 AÑOS EN LA CLINICA
DE MADURACION SEXUAL. HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GOMEZ.**

TESIS DE POSTGRADO

Para obtener el título de la especialidad en
PEDIATRIA MEDICA
Que presenta la Doctora:

DRA. MARCELA TAVERA HERNANDEZ

Director de Tesis:
Dra G. Nayely Garibay Nieto

Asesor de Tesis:
Dr. Luis Miguel Dorantes Alvarez



México D.F.

299900

2001



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DIRECTOR DE TESIS

DRA. G. NAYELY GARIBAY NIETO

DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGIA



SUBDIRECCION DE
ENSEÑANZA

2001



ASESOR DE TESIS

DR. LUIS MIGUEL DORANTES ALVAREZ

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGIA



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

DEDICATORIA.

- A Dios, por haberme permitido llegar al final de esta etapa de formación en mi vida, con salud y juventud, así como iluminarme en momentos difíciles y en la toma de decisiones, por tu bondad y magnificencia.
- A mis padres, por su apoyo y comprensión, porque siempre han estado a mi lado, me han escuchado y ayudado a superarme, dándome ejemplo del éxito.
- A mis hermanos Fer, Juanjo, Pipe, Pacita y Manue, porque siempre tuvieron confianza en mí, por sus palabras de aliento y cariño.
- A Claudia, Dianita, Yadira y Rosario y a todos mis amigos, por compartir estos 3 años tan maravillosos, con alegría, cordialidad y ayudarme en momentos de depresión; por esas largas veladas que logramos finalizar con éxito y en las cuales aprendimos juntos.
- A los niños, porque con ellos aprendemos y convivimos día con día, compartiendo enfermedades y momentos felices, por su ternura y agradecimiento.
- A la Dra Nayely Garibay, por el tiempo dedicado para la elaboración de este trabajo y por su gran ejemplo a seguir de superación académica.

INDICE

	PAGINA
I. INTRODUCCIÓN	
Aspectos biológicos de la pubertad	5
Telarca prematura	6
Progresión de la telarca	7
II. TIPO DE ESTUDIO	11
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
IV. JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA	12
V. OBJETIVO	12
VI. MATERIAL Y METODOS	13
VII. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	14
VIII. DEFINICIÓN DE VARIABLES	15
IX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	17
X. RESULTADOS	17
XI. DISCUSION	20
XII. CONCLUSIONES	21
XIII. BIBLIOGRAFÍA	22
XIV. ANEXOS	
1. Etapas de Tanner de Maduración Sexual en Mujeres	25
2. Citología vaginal	26
3. Mediciones ginecológicas	26
4. Curva de estimulación con GnRH para distintas etapas de Tanner	27
5. Concentraciones de gonadotropinas máximas basales y pico post GnRH	27
6. Edad ósea según atlas de Greulich-Pyle para niñas del nacimiento a los 3 años 6 meses	28
7. Edad ósea según atlas de Greulich-Pyle para niñas de los 4 años 2 meses a los 18 años	29
8. Hoja de recolección de datos 1	30

I. INTRODUCCIÓN.

ASPECTOS BIOLÓGICOS DE LA PUBERTAD.

La pubertad es una etapa de transición de la inmadurez sexual hacia la etapa de maduración sexual, la cual se acompaña de cambios en la actividad hormonal y aparición de caracteres sexuales secundarios. La mayoría de las niñas sanas presentan aparición de caracteres sexuales entre los 9 y 13 años de edad y los niños entre los 10 y 14 años (3,4). La maduración sexual se considera un largo proceso en el cual existen cambios visibles inducidos por el incremento en las hormonas hipofisarias y gonadales. Las niñas incrementan la grasa corporal a partir de los 7 años, por lo que a los 16 años tienen más grasa que los niños. A los 9 años, el total de agua corporal en los niños se incrementa significativamente y da un mayor incremento en la masa muscular, por lo que la masa muscular se duplica entre los 10 y 17 años, y la maduración esquelética se duplica entre los 12 y 16 años. Los cambios más significativos se reflejan en el incremento de peso y talla (4).

Los cambios hormonales se inician a nivel hipotalámico, a través de la síntesis de GnRH que es un decapeptido producido por la influencia de centros corticales y el sistema límbico; así también, neurotransmisores, esteroides sexuales y péptidos gonadales afectan su síntesis y secreción. La GnRH se une a receptores en las células gonadotropas de la adenohipófisis e induce la síntesis de gonadotropinas, que son glicoproteínas: FSH y LH. En la pubertad temprana hay una actividad pulsátil de GnRH con una secreción pulsátil de gonadotropinas, la cual es responsable de la estimulación ovárica y de la maduración del epitelio germinal y síntesis de hormonas gonadales esteroides (5,7).

La secreción de gonadotropinas tiene una producción rítmica que se observa en la etapa prepuberal y puberal, pero no en el adulto; se ha visto que durante el sueño existe mayor secreción de LH y de andrógenos suprarrenales lo cual origina los primeros cambios visibles durante la pubertad (17,18).

Otras de las hormonas involucradas en el crecimiento y maduración puberal es la hormona del crecimiento, la IGF-1 y las hormonas tiroideas, que tienen un efecto permisivo para el crecimiento lineal y maduración esquelética. El incremento en la producción de andrógenos adrenales como la DHEA y DHEA-S usualmente ocurren 2 años antes de la secreción puberal de hormonas sexuales y son responsables de la adrenarca en la que se observan el desarrollo del vello púbico y axilar en niñas, así como la actividad apócrina caracterizada por el olor sui géneris y el acné (4).

La pubertad en las niñas inicia con la telarca en el 85% de los casos, pubarca 14% y menarca 1%. La telarca es inicialmente asimétrica, igualándose pocos meses después. En el niño el primer signo de pubertad es el incremento del volumen testicular (3,4,5).

Marshall y Tanner han descrito cinco diferentes fases del desarrollo puberal que reflejan las modificaciones progresivas de las mamas, vello sexual y genitales externos (4).

Hasta hace pocos años la maduración sexual precoz se había considerado como la aparición de los caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años de edad en las niñas. En la actualidad se ha planteado por algunos grupos que el límite de edad debe ser reducido a 6 o 7 años, sin embargo no existen criterios oficialmente establecidos que así lo avalen (20).

TELARCA

La telarca prematura aislada se define como el desarrollo del tejido mamario uni o bilateral en las niñas antes de los 8 años de edad (1,2); el tejido mamario corresponde a un estadio de Tanner II a III, con ausencia de vello púbico y axilar, sangrado transvaginal u otros signos de maduración sexual; la edad ósea dentro de 2 desviaciones standard de la edad cronológica; talla en percentila correspondiente a la talla blanco familiar, velocidad de crecimiento

normal; que no exista historia de administración de estrógenos exógenos, o alimentos con efecto estrogénico ni datos de pubertad precoz o tumores secretores de estrógenos (17,18).

Existe una elevada prevalencia de telarca prematura aislada durante los primeros 2 años de la vida. Con un pico de incidencia entre los 4 y 18 meses de edad; en algunas involucre a los 3 años, ya que la FSH puede persistir elevada(3,17,18,19). El estudio epidemiológico de Minnesota por Van Winter y colaboradores ha confirmado que la telarca prematura aislada es una forma común de maduración sexual prematura en niñas con una incidencia de 21 por 100,000 niñas. Esta incidencia se incrementa en el primer año de vida y disminuye en el segundo, tercero y cuarto año de vida. La incidencia nuevamente se incrementa después del quinto año de vida, sin embargo en esta edad puede representar un diagnóstico distinto, como son formas intermedias de maduración sexual precoz(19).

Se ha reportado que los estrógenos exógenos pueden causar desarrollo sexual precoz, ya sea por ingestión, absorción cutánea o contacto con contaminantes ambientales con efectos estrogénicos; tales como los pesticidas organoclorados, compuestos fenólicos y ésteres de ftalatos; algunos de ellos se pueden encontrar en alimentos, agua, plásticos, productos de uso en el hogar y empaques de alimentos. El consumo de plantas con un derivado estrogénico como son los fitoestrógenos y un tipo de hongos del maíz llamados zeralenonas también tienen un efecto estrogénico que puede contribuir al desarrollo precoz sexual. También se piensa que la leche materna puede contribuir para el desarrollo de la telarca prematura (11, 17).

Existe crecimiento mamario del 90% de los niños y niñas recién nacidos, el cual aumenta durante la primera y segunda semana de vida y disminuye progresivamente, dentro de los primeros días o semanas, aunque en muchas niñas persiste hasta los 18 meses de edad y después desaparece o en algunos

casos progresa (3). El tamaño mamario no excede de 5 cm de diámetro. La glándula puede ser palpable en un 5% de casos normalmente en niñas entre los 3 y 8 años.

La telarca prematura es debida a la secreción de estrógenos por el ovario prepuberal. En las niñas, los niveles plasmáticos de FSH son más elevados que los de LH. Después del segundo o tercer año de edad hay un período de "quietud" que se prolonga hasta los seis a nueve años. (3)

La concentración de gonadotropinas en éstas pacientes confirma que el eje hipotálamo hipófisis se encuentra parcialmente activado en las niñas con telarca prematura. Esta hiperactividad hormonal puede explicar el incremento en la velocidad de crecimiento en algunas pacientes, con el incremento del desarrollo mamario, por lo que esto puede explicar que estas pacientes tengan una talla mayor que sus padres.

En las niñas con telarca prematura la morfología ovárica usualmente esta caracterizada por formación de quistes aislados que son gonadotropino independientes, sin embargo las dimensiones uterinas corresponden a una etapa prepuberal.

La citología vaginal hormonal en la telarca prematura muestra índice estrogénico bajo, con niveles de E2 que pueden ser bajos, ligeramente elevados o elevados en los casos en que se detectan quistes grandes de los ovarios. Las cifras basales de LH , FSH, así como con la estimulación con GnRH dan una respuesta prepuberal (7), que se caracteriza por una LH de 21 ± 17 y FSH 10 ± 5.0

PROGRESIÓN DE LA TELARCA.

La evolución de la telarca varía, ya que involuciona en un 40% de los casos, persiste sin cambios en un 50%, y en un 10% da lugar a la telarca intermitente(17).

Se considera que existen 2 tipos de telarca prematura: la clásica: que se presenta antes de los 2 años; en ésta no hay menarca u otros datos de maduración sexual, el crecimiento mamario suele ser cíclico y regresivo, y no hay progresión a pubertad precoz central. La no clásica o atípica: se presenta después de los 2 años, puede haber menarca ocasional, el desarrollo mamario es persistente, no cíclico y ocasionalmente progresa a pubertad precoz central (1,2)

Se ha reportado que un 14% de las niñas con telarca prematura desarrollan pubertad precoz, en un lapso de 6 meses a 6 años, la cual es manifestada por la aparición de caracteres sexuales secundarios que evolucionan rápidamente y que se manifiestan por una actividad estrogénica elevada en la citología vaginal, cifras plasmáticas elevadas de estradiol y somatomedina C, incremento en la talla, maduración esquelética y la velocidad de crecimiento. Se considera que la pubertad precoz puede ser idiopática, que es la causa más frecuente y representa un 80% de los casos; de carácter familiar y secundaria a tumores del sistema nervioso central, procesos infecciosos, defectos congénitos, hipotiroidismo, hiperplasia suprarrenal congénita, síndrome de ovarios poliquísticos.

Se reporta que existen variantes de maduración sexual gonadal donde el origen no está claro y que pueden ser formas intermedias de maduración sexual prematura descritas como pubertad precoz central, precocidad sexual intermedia, variantes de lenta progresión a pubertad precoz sexual, variantes de telarca o telarca exagerada; éstas probablemente representan el mismo fenómeno previo a una maduración precoz(18,19).

Van Winter reporta en su estudio realizado en Minnesota que el desarrollo mamario inició en edades de 6 meses a 2 años en un 60% de pacientes. De 48 niñas 23 tuvieron desarrollo mamario bilateral, 16 tuvieron telarca prematura del lado derecho y 9 del izquierdo. Las dimensiones mamarias en promedio de 1 a 6.5 cm de diámetro y la regresión del tejido mamario se observó en un período de 6 meses a los 6 años del diagnóstico. Reporta que la talla final de las pacientes fue 155 y 173 cm; presentaron la menarca a los 12.6 años y tuvieron embarazos normales con partos eutócicos. De 29 embarazadas 2 presentaron aborto espontáneo y 27 tuvieron niños sanos(19).

Se ha descrito que el desarrollo mamario puede estar presente al nacimiento y persistir; puede haber regresión después del nacimiento y reaparecer o puede iniciar después del período neonatal. En el estudio del Dr Mills de la Universidad de Pensilvania de 1972 a 1979 se reporta que de los casos de telarca prematura 11% tuvo progresión de la telarca, 32% desapareció por completo en un promedio de 3 a 60 meses y 57% permaneció sin cambios evolutivos durante 8 meses a 9 años(17). En promedio se habla de que la telarca prematura puede persistir por 5 años o más.

De acuerdo a reportes previos las pacientes con telarca prematura logran tener una pubertad normal, la fertilidad, el crecimiento y la edad ósea son normales; la estatura final no se ve alterada(18,19). Las secuelas a largo plazo de una exposición temprana a estrógenos puede ser el cierre prematuro de cartílagos de crecimiento dando como resultado una talla baja. Podría ser que la telarca prematura aislada si evoluciona a pubertad precoz tenga una alta incidencia de cáncer de mama debido a la exposición temprana a estrógenos elevados; sin embargo no hay casos reportados de malignidad; de 25 pacientes estudiados por Van Winter 2 tuvieron galactorrea y uno fibroadenoma mamario(19). Otra posible complicación de la telarca prematura aislada es la progresión a pubertad precoz central, por la exposición precoz excesiva a estrógenos. Sin

embargo en este caso se presentaría con crecimiento acelerado, edad ósea incrementada, pubarca menarca, adrenarquia e índice estrogénico elevado.

Se ha observado que la telarca prematura puede representar el primer signo de una maduración sexual prematura. De la larga serie de pacientes estudiadas en La Clínica de Maduración Sexual del Hospital Infantil de México muchos de los casos parecieron corresponder inicialmente a una telarca intermitente aislada, sin embargo, una proporción de ellos evolucionaron hacia una pubertad precoz verdadera. Por lo que resulta indispensable reanalizar esta serie y valorar cuantas de estas pacientes progresaron a pubertad precoz con las características y las repercusiones que esto conlleva, de tal forma que se inicie tratamiento oportuno.

II. TIPO DE ESTUDIO.

Se trata de un estudio de una descripción de una serie de casos, retrospectivo y longitudinal.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En la literatura se reporta que la progresión de la telarca prematura a pubertad precoz central es del 14%; por lo que se estudió cual fue el porcentaje de progresión en las pacientes de la Clínica de Maduración Sexual en los últimos 10 años para comparar este resultado y establecer si ésta progresión representaba una problemática en nuestra población.

embargo en este caso se presentaría con crecimiento acelerado, edad ósea incrementada, pubarca menarca, adrenarquia e índice estrogénico elevado.

Se ha observado que la telarca prematura puede representar el primer signo de una maduración sexual prematura. De la larga serie de pacientes estudiadas en La Clínica de Maduración Sexual del Hospital Infantil de México muchos de los casos parecieron corresponder inicialmente a una telarca intermitente aislada, sin embargo, una proporción de ellos evolucionaron hacia una pubertad precoz verdadera. Por lo que resulta indispensable reanalizar esta serie y valorar cuantas de estas pacientes progresaron a pubertad precoz con las características y las repercusiones que esto conlleva, de tal forma que se inicie tratamiento oportuno.

II. TIPO DE ESTUDIO.

Se trata de un estudio de una descripción de una serie de casos, retrospectivo y longitudinal.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En la literatura se reporta que la progresión de la telarca prematura a pubertad precoz central es del 14%; por lo que se estudió cual fue el porcentaje de progresión en las pacientes de la Clínica de Maduración Sexual en los últimos 10 años para comparar este resultado y establecer si ésta progresión representaba una problemática en nuestra población.

embargo en este caso se presentaría con crecimiento acelerado, edad ósea incrementada, pubarca menarca, adrenarquia e índice estrogénico elevado.

Se ha observado que la telarca prematura puede representar el primer signo de una maduración sexual prematura. De la larga serie de pacientes estudiadas en La Clínica de Maduración Sexual del Hospital Infantil de México muchos de los casos parecieron corresponder inicialmente a una telarca intermitente aislada, sin embargo, una proporción de ellos evolucionaron hacia una pubertad precoz verdadera. Por lo que resulta indispensable reanalizar esta serie y valorar cuantas de estas pacientes progresaron a pubertad precoz con las características y las repercusiones que esto conlleva, de tal forma que se inicie tratamiento oportuno.

II. TIPO DE ESTUDIO.

Se trata de un estudio de una descripción de una serie de casos, retrospectivo y longitudinal.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En la literatura se reporta que la progresión de la telarca prematura a pubertad precoz central es del 14%; por lo que se estudió cual fue el porcentaje de progresión en las pacientes de la Clínica de Maduración Sexual en los últimos 10 años para comparar este resultado y establecer si ésta progresión representaba una problemática en nuestra población.

IV. JUSTIFICACION DEL PROBLEMA.

La telarca prematura puede evolucionar a pubertad precoz central, sin embargo no existen estudios suficientes que determinen cual es la frecuencia de esto ni la forma y tiempo en que progresa hacia pubertad precoz central.

La utilidad de este estudio esta además encaminada a conocer si existen características clínicas en las pacientes con telarca prematura que pueden considerarse factores predisponentes en la progresión a pubertad precoz central, de tal manera que se pueda iniciar una terapéutica oportuna y evitar complicaciones principalmente en la talla y la repercusión psicológica del desarrollo puberal a edades tempranas.

Consideramos que resultaba indispensable realizar el estudio retrospectivo en nuestra población ya que en las pocas series reportadas el número de pacientes estudiadas no rebasa 100 en un lapso de 15 años, en tanto que nuestra población es mucho más numerosa, aproximadamente se han estudiado 600 niñas en los últimos 10 años.

V. OBJETIVO.

Establecer la proporción de pacientes con diagnóstico inicial de telarca prematura que evolucionaron a pubertad precoz.

IV. JUSTIFICACION DEL PROBLEMA.

La telarca prematura puede evolucionar a pubertad precoz central, sin embargo no existen estudios suficientes que determinen cual es la frecuencia de esto ni la forma y tiempo en que progresa hacia pubertad precoz central.

La utilidad de este estudio esta además encaminada a conocer si existen características clínicas en las pacientes con telarca prematura que pueden considerarse factores predisponentes en la progresión a pubertad precoz central, de tal manera que se pueda iniciar una terapéutica oportuna y evitar complicaciones principalmente en la talla y la repercusión psicológica del desarrollo puberal a edades tempranas.

Consideramos que resultaba indispensable realizar el estudio retrospectivo en nuestra población ya que en las pocas series reportadas el número de pacientes estudiadas no rebasa 100 en un lapso de 15 años, en tanto que nuestra población es mucho más numerosa, aproximadamente se han estudiado 600 niñas en los últimos 10 años.

V. OBJETIVO.

Establecer la proporción de pacientes con diagnóstico inicial de telarca prematura que evolucionaron a pubertad precoz.

VI. MATERIAL Y METODOS

Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes estudiadas entre los años de 1990-2000 que manifestaron telarca prematura y que dado el reporte previo publicado de la serie calculamos sería alrededor de 600 pacientes(3).

Se realizó una revisión exhaustiva del expediente clínico para registrar antecedentes familiares, antecedentes personales patológicos relacionados con la enfermedad, antecedentes ambientales y datos clínicos en los que se analizaron:

- Edad al inicio
- Velocidad de crecimiento
- Presencia de actividad apócrina
- Caracteres sexuales secundarios
- Características de la citología vaginal inicial y su evolución
- Edad ósea
- Respuesta de gonadotropinas a la estimulación de GnRH
- Características ultrasonográficas de los genitales internos

Tanto al inicio del padecimiento y su evolución hasta que desarrollaron pubertad precoz verdadera, o bien que alcanzaran la etapa puberal fisiológica.

Se buscó de manera intencionada el momento de progresión a pubertad precoz verdadera apoyado en datos clínicos, de laboratorio y gabinete, y tratando de establecer frecuencia y correlación de los datos clínicos, de laboratorio y gabinete que permitieran una predicción de la evolución.

VII. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

1. Pacientes del sexo femenino que acudieron a la Clínica de Maduración Sexual en los años 1990 a 2000 con diagnóstico de telarca prematura.
2. Pacientes con edades de 1 a 8 años de edad.
3. Seguimiento clínico completo consignado en el expediente.
4. Seguimiento clínico por lo menos hasta los 8 años de edad.

VIII. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Diagnóstico de pubertad precoz central al inicio del seguimiento.
2. Telarca prematura secundaria a producción endógena de estrógenos, tales como: tumores productores de estrógenos, tumores productores de gonadotropinas.
3. Telarca prematura secundaria a la administración exógena de estrógenos.

VII. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

1. Pacientes del sexo femenino que acudieron a la Clínica de Maduración Sexual en los años 1990 a 2000 con diagnóstico de telarca prematura.
2. Pacientes con edades de 1 a 8 años de edad.
3. Seguimiento clínico completo consignado en el expediente.
4. Seguimiento clínico por lo menos hasta los 8 años de edad.

VIII. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Diagnóstico de pubertad precoz central al inicio del seguimiento.
2. Telarca prematura secundaria a producción endógena de estrógenos, tales como: tumores productores de estrógenos, tumores productores de gonadotropinas.
3. Telarca prematura secundaria a la administración exógena de estrógenos.

IX. DEFINICIÓN DE VARIABLES.

A. Telarca prematura. Caracterizada por:

- a. Crecimiento mamario antes de los 8 años de edad.
- b. Ausencia de otros caracteres sexuales secundarios (adrenarquia, menarca y pubarca).
- c. Ausencia de actividad apócrina (aparición de acné, olor sui géneris en axilas y región púbica)
- d. Velocidad de crecimiento normal (Se expresará en cm/año y se obtendrá con la talla y el tiempo transcurrido en un intervalo mínimo de 6 meses).

Edad	Velocidad de crecimiento
2-8 años	5 a 7 cm/año
12-14 años	9 cm/año
14 años	10.3 cm/año

- e. Sin evidencia de talla alta.(crecimiento por arriba de la percentila 95).
- f. Citología vaginal con índice estrogénico <30% (se obtiene con la mitad de células intermedias más las cornificadas)(Ver anexo 2).
- g. Edad ósea acorde a la cronológica (comparando gráficas de edad ósea en mano con el método de Greulich y Pyle)(ver anexo 6).
- h. Estimulación con GnRH (factor estimulador de gonadotropinas) en rangos prepuberales (ver anexo 5).
- i. Placa lateral de cráneo normal.
- j. Ultrasonido pélvico con dimensiones prepuberales (utero con diámetro menor ≤ 34 mm y volúmen ovárico <2cm³).

B. Pubertad precoz central. Caracterizada por:

- a. Aparición de algún carácter sexual secundario antes de los 8 años (telarca, pubarca, menarca y adrenarquia).
- b. Actividad apócrina presente.
- c. Velocidad de crecimiento acelerado.
- d. Talla por arriba de la percentila 97.
- e. Índice estrogénico >30%
- f. Edad ósea acelerada de acuerdo a la clasificación de Greulich y Pyle.
- g. Curva de estimulación con factor estimulador de gonadotropinas (GnRH) en rangos puberales, dependiendo del estadio de Tanner (ver anexo 4).
- h. Ultrasonido pélvico con dimensiones puberales (útero ≥ 35 mm y volumen ovárico $>2\text{cm}^3$).

X. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se analizaron los expedientes clínicos capturando la información en una hoja de recolección de datos para cada paciente y analizando la información en una base de datos utilizando medidas de tendencia central, con promedios, porcentajes, prueba T de student y la de chi-cuadrada.

XI. RESULTADOS.

Se reportaron 750 consultas de primera vez en la Clínica de Maduración Sexual, con diagnóstico de maduración sexual precoz durante el período de 1990 a 2000; se excluyeron las pacientes que presentaron pubertades periféricas, como hiperplasia suprarrenal congénita (10 casos), hipotiroidismo congénito (5 casos), quistes de ovario (2 casos), síndrome de Mc Cune Albright (2 casos), pubarcas aisladas (4 casos) y sangrado transvaginal aislado (9 casos); también se excluyeron las pacientes que no tuvieron un seguimiento adecuado, que no completaron seguimiento hasta la edad de la pubertad o que no completaron con los estudios mínimos para clasificar la evolución de la telarca; así como 42 pacientes con diagnóstico de pubertad precoz verdadera en la valoración inicial.

Se incluyeron para este análisis 120 pacientes que completaron el seguimiento.

De acuerdo a la maduración sexual precoz se clasificaron en 4 grupos:

Grupo A: pacientes con telarca aislada (40%) en quienes se detectó presencia exclusiva de telarca transitoria y que involucionó por completo; la media de edad de presentación fue de 1 año 2 meses.

Grupo B: pacientes con telarca aislada que progresaron a pubertad precoz (18%); se observó que la edad promedio de inicio de la telarca fue de un año 4 meses y la edad en que se presentó la pubertad precoz fue de 5 años 4 meses; lo que

X. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se analizaron los expedientes clínicos capturando la información en una hoja de recolección de datos para cada paciente y analizando la información en una base de datos utilizando medidas de tendencia central, con promedios, porcentajes, prueba T de student y la de chi-cuadrada.

XI. RESULTADOS.

Se reportaron 750 consultas de primera vez en la Clínica de Maduración Sexual, con diagnóstico de maduración sexual precoz durante el período de 1990 a 2000; se excluyeron las pacientes que presentaron pubertades periféricas, como hiperplasia suprarrenal congénita (10 casos), hipotiroidismo congénito (5 casos), quistes de ovario (2 casos), síndrome de Mc Cune Albright (2 casos), pubarcas aisladas (4 casos) y sangrado transvaginal aislado (9 casos); también se excluyeron las pacientes que no tuvieron un seguimiento adecuado, que no completaron seguimiento hasta la edad de la pubertad o que no completaron con los estudios mínimos para clasificar la evolución de la telarca; así como 42 pacientes con diagnóstico de pubertad precoz verdadera en la valoración inicial.

Se incluyeron para este análisis 120 pacientes que completaron el seguimiento.

De acuerdo a la maduración sexual precoz se clasificaron en 4 grupos:

Grupo A: pacientes con telarca aislada (40%) en quienes se detectó presencia exclusiva de telarca transitoria y que involucionó por completo; la media de edad de presentación fue de 1 año 2 meses.

Grupo B: pacientes con telarca aislada que progresaron a pubertad precoz (18%); se observó que la edad promedio de inicio de la telarca fue de un año 4 meses y la edad en que se presentó la pubertad precoz fue de 5 años 4 meses; lo que

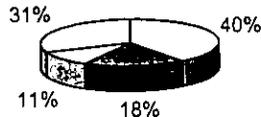
representa un promedio de 4 años desde el inicio de la telarca hasta la aparición de pubertad precoz.

Grupo C: pacientes con telarca aislada que evolucionan a pubertad temprana (11%) y en donde la presentación de pubertad es entre los 6 y 8 años, pero con edad ósea normal; la media de edad inicial de la telarca fue de 3 años.

Grupo D: pacientes con pubertades tempranas (31%) en quienes la maduración sexual inició durante los 6 y 8 años de edad; la media de edad de inicio fue de 6 años y medio.

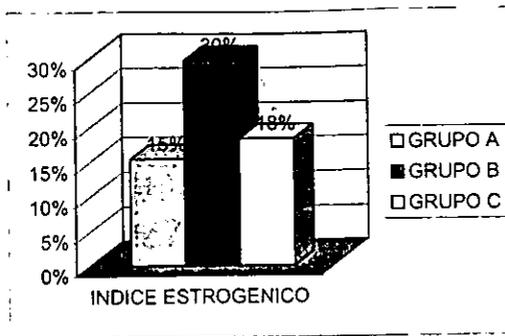
GRUPOS DE PACIENTES CON MADURACION SEXUAL PRECOZ	
TIPO DE MADURACION	NO. DE PACIENTES
A TELARCAS AISLADAS	48
B TELARCA A PUB. PRECOZ	22
C TELARCA A PUB. TEMPRANA	13
D PUBERTADES TEMPRANAS	37
TOTAL	120

TIPOS DE MADURACION SEXUAL PRECOZ

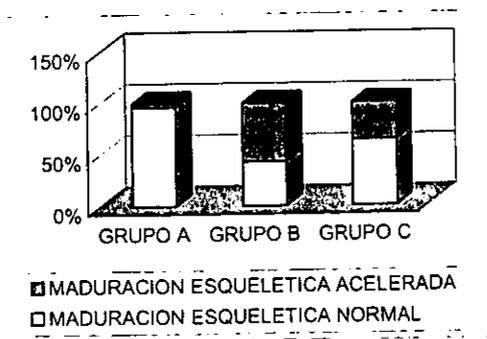


- TELARCAS AISLADAS
- TELARCA A PUBERTAD PRECOZ
- TELARCA A PUB. TEMPRANA
- PUBERTADES TEMPRANAS

Se compararon los índices estrogénicos del grupo A y B mediante la prueba T de student , encontrándose que en el grupo A la media del índice estrogénico fue de 15.46% y para el grupo B media de 29.71%, con una diferencia estadísticamente significativa con $p < 0.01$. Respecto al grupo A y C, se reporta en el grupo A media del índice estrogénico de 15.46% y del grupo B de 18.36% ; al comparar ambas medias no encontramos diferencia con una $p = 0.140$.



Analizando las edades óseas del grupo A y B mediante una prueba de chi-cuadrada para comparar si efectivamente la aceleración en ésta puede considerarse como un factor predisponente para el desarrollo de pubertad precoz, se observa que en el grupo A la edad ósea se reportó normal en un 96.4% y acelerada en el 3.6%; en el grupo B la edad ósea fue normal en 42.9% y acelerada en el 57.1%. Del grupo A y C, se encontró en el grupo A edad ósea normal en un 96.4% acelerada 3.6% y en el grupo C normal en el 63.6% y acelerada en el 36.4%. Al comparar mediante prueba de Chi cuadrada si existe diferencia entre el grupo A y el B encontramos que en el grupo B la edad ósea se encontraba acelerada en mayor proporción que en el grupo A, con una $p < 0.01$. De igual manera cuando comparamos los grupos A y C, encontramos que la edad ósea se encuentra acelerada con mayor frecuencia en el grupo C, con una $p < 0.017$.



XV. DISCUSIÓN

De las pacientes estudiadas, el grupo de las telarcas aisladas fue el más numeroso, representando el 40% de los casos. Las pacientes con telarca prematura que progresaron a pubertad precoz de acuerdo al estudio realizado por Pasquino y cols. (1) y que es el único estudio reportado en la literatura; corresponde a un 14% de pacientes. Considerando la posibilidad, como se ha propuesto en la literatura mundial, de disminuir el punto de corte para considerar pubertad precoz (por debajo de los 8 años), se decidió clasificar a las pacientes en el grupo que progresó a pubertad precoz propiamente dicha y las que progresaron a pubertad temprana; éstas últimas presentaban edad ósea normal, con índices estrogénicos bajos; sin embargo, agrupando estos dos grupos se obtiene que la progresión de telarca a pubertad precoz fue del 29%.

La media de la edad de inicio de la telarca en el grupo A fue de 1 año 4 meses, progresando hacia pubertad precoz a los 5 años 4 meses, lo cual significa que las pacientes tuvieron exposición durante 4 años a la acción estrogénica y pudo haber contribuido a un desarrollo de pubertad verdadera o central. Por otro lado, podemos decir que las pacientes con telarcas que presentan índices estrogénicos bajos (15.46%), con edad ósea normal se comportan como aisladas, sin embargo, si el índice estrogénico se encuentra más elevado (29.71%) y la edad ósea tiende a acelerarse, deberá valorarse el inicio de tratamiento por el riesgo de progresión a pubertad precoz. Las pacientes que desarrollaron pubertades tempranas después de la telarca tuvieron índices estrogénicos más bajos que las pacientes que evolucionaron a pubertad precoz (18.3%), pero con edades óseas normales.

En todos los casos de telarca prematura aislada debe realizarse la valoración clínica incluyendo la citología vaginal para obtener el índice estrogénico, así como la edad ósea inicial para valorar el grado de maduración esquelética, ya que estos estudios orientan objetivamente a que los factores predisponentes para que una telarca prematura progrese a pubertad precoz es que tengan índice estrogénico promedio por arriba de 30% con edades óseas

aceleradas al momento del diagnóstico; de tal forma que para evitar la progresión a pubertad precoz con las repercusiones de una talla baja final y trastornos emocionales deba valorarse el inicio de terapia hormonal.

XV. CONCLUSIONES

- El riesgo de progresión a pubertad precoz en la niñas con telarca prematura es del 18%.
- El riesgo de progresión a pubertad temprana en las niñas con telarca prematura es del 11%.
- Los factores predisponentes más decisivos encontrados en esta serie para progresión a pubertad precoz en pacientes con telarca aislada fueron un índice estrogénico mayor al 30% y edad ósea acelerada.
- El tiempo de aparición promedio de pubertad precoz en pacientes con telarcas prematuras es de 4 años, de tal manera que a menor edad de aparición mayor riesgo de progresión a pubertad precoz.
- El comportamiento clínico, así como los índices estrogénicos y edades óseas son similares en los grupos con telarcas aisladas y telarcas que evolucionaron a pubertad temprana. Este hecho apoyaría tentativamente que las pubertades tempranas consideradas en nuestro grupo como pacientes con desarrollo sexual entre los 6 y 8 años de edad, pudieran considerarse como pubertades normales, dada la tendencia mundial a disminuir el punto de corte a 7 y en algunos casos 6 años de edad.

aceleradas al momento del diagnóstico; de tal forma que para evitar la progresión a pubertad precoz con las repercusiones de una talla baja final y trastornos emocionales deba valorarse el inicio de terapia hormonal.

XV. CONCLUSIONES

- El riesgo de progresión a pubertad precoz en la niñas con telarca prematura es del 18%.
- El riesgo de progresión a pubertad temprana en las niñas con telarca prematura es del 11%.
- Los factores predisponentes más decisivos encontrados en esta serie para progresión a pubertad precoz en pacientes con telarca aislada fueron un índice estrogénico mayor al 30% y edad ósea acelerada.
- El tiempo de aparición promedio de pubertad precoz en pacientes con telarcas prematuras es de 4 años, de tal manera que a menor edad de aparición mayor riesgo de progresión a pubertad precoz.
- El comportamiento clínico, así como los índices estrogénicos y edades óseas son similares en los grupos con telarcas aisladas y telarcas que evolucionaron a pubertad temprana. Este hecho apoyaría tentativamente que las pubertades tempranas consideradas en nuestro grupo como pacientes con desarrollo sexual entre los 6 y 8 años de edad, pudieran considerarse como pubertades normales, dada la tendencia mundial a disminuir el punto de corte a 7 y en algunos casos 6 años de edad.

XVII. BIBLIOGRAFIA

1. Pasquino AM, Pucarelli I, Passeri F, Segni M, Mancini MA, Municchi G. Progression of premature thelarche to central precocious puberty. *J Pediatr* 1995; 126: 11-4.
2. Stanhope R. Premature Thelarche: Clinical Follow-up and Indication for Treatment. *J Ped Endocrinol Metab* 2000; 13:827-9.
3. Ajuria MD, Dorantes LM. Pubertad normal y maduración sexual precoz en niñas. Experiencia en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de 1979 a 1997. *Bol Med Hosp. Infant Mex* 1999;56: 401-9.
4. Howard E, Kulin, Müller J. The Biological Aspects of Puberty. *Ped in Rev* 1996; 17:75-86.
5. Hirsh Pescovitz O. Precocious Puberty. *Ped in Rev* 1990; 11: 229-7.
6. Hirsh Pescovitz O. Premature Thelarche and Central Precocious Puberty: The Relationship Between Clinical Presentation and the Gonadotropin Response to Luteinizing Hormone Releasing Hormone. *J. Clin Endocrinol Metab.* 1988; 67: 474-9.
7. Root AW. Precocious Puberty. *Ped in Rev.* 2000; 21: 10-9.
8. Bath LE, Brown DC, Kelnar CJ. Precocious puberty. *Curr Paediatr* 1999; 9: 242-6.
9. Kaplowitz PB, Sharon E, Oberfield . Reexamination of the Age Limit for Defining When Puberty Is Precocious in Girls in the United States: Implications for Evaluation and Treatment. *Pediatr.* 1999; 104: 936-0.
10. Palmert et al. Editorial: Precocious Puberty: Who Has It? Who Should be Treated? *J. Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 411-4.

11. Colón I, Caro D, Bourdony CJ, Rosario O. Identification of Phthalate Esters in the Serum of Young Puerto Rican Girls with Premature Breast Development. *Environ. Health Perspect.* 2000; 108: 895-0.
12. Lee PA. Central Precocious Puberty. An Overview of Diagnosis, Treatment, and Outcome. *Endocr and Metab Clin North Am.* 1999; 28: 901-8.
13. Klein KO, Mericq V, Brown-Dawson JM, Larmore KA, Cabezas P, Cortinez A. Estrogen levels in girls with premature thelarche compared with normal prepubertal girls as determined by an ultrasensitive recombinant cell bioassay. *J. Pediatr.* 1999; 134:190-2.
14. Carvalho LR, Mimura LY. Premature thelarche in girls after growth hormone therapy. *J. Pediatr.* 2001; 138: 1-2.
15. Calzada R. Crecimiento del niño. Fundamentos fisiopatológicos. México. McGraw-Hill Interamericana; 1998. 50-69.
16. Galdó A, Cruz M. Tratado de Exploración Clínica en Pediatría. Barcelona. Masson 1995.173-209.
17. Mills JL, Stolley PD, Davies J, Moshang T. Premature Thelarche. Natural History and Etiologic Investigation. *Am J Dis Child.* 1981; 135: 743-5.
18. Pasquino AM, Tebaldi L, Cioschi L, Cives C, Finocchi G, Maciocci M, et al. Premature thelarche: a follow up study of 40 girls. Natural history and endocrine findings. *Arch Dis Child* 1985;60: 1180-1992.
19. Van Vinter JT, Kenneth L, Noller L, Zimmerman D, Melton J. Natural history of premature thelarche in Olmsted County, Minnesota, 1940 to 1984. *J. Pediatr* 1990; 116: 278-0.

20. Lebrethon MC, Bourguignon JP. Management of central isosexual precocity: diagnosis, treatment, outcome. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12: 394-9.
21. Emans SJ, Laufer MR, Goldstein DP. *Pediatric and Adolescent Gynecology*. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 1988;109-162

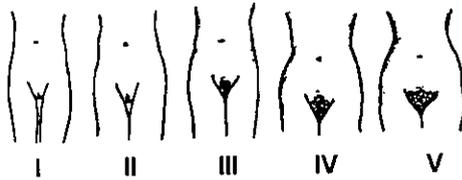
XVIII. ANEXOS.

1. ETAPAS DE TANNER DE MADURACION SEXUAL EN MUJERES(ref.3)

ETAPA	DESCRIPCIÓN
-------	-------------

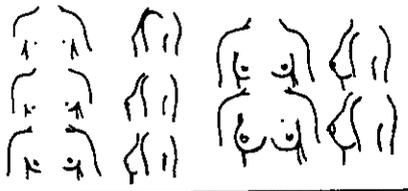
Vello púbico

- | | |
|------|--|
| I. | No hay |
| II. | Contable, recto; se incrementa su pigmentación y longitud, principalmente del borde medial de los labios. |
| III. | Mas oscuro; empieza a rizarse, aumenta la cantidad en el monte de Venus. |
| IV. | Aumenta la cantidad; textura áspera; labios y monte de Venus bien cubiertos. |
| V. | Distribución como la de adultas, con formación de triángulo femenino y propagación a la zona medial de los muslos. |



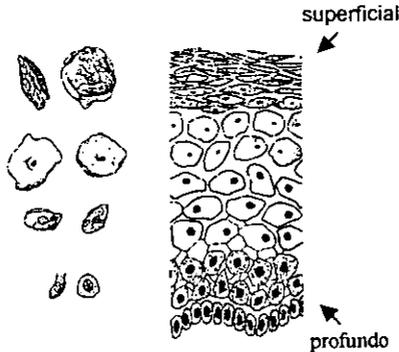
Desarrollo de las mamas

- | | |
|------|--|
| I. | No hay |
| II. | Aparece el pezón de la mama; aumenta el tamaño de la areóla |
| III. | Mayor crecimiento de las mamas, no hay contorno secundario |
| IV. | El área areolar forma un montecillo sobre el contorno de la mama |
| V. | Madurez, el área areolar es parte del contorno de la mama, el pezón se proyecta. |



2. CITOLOGIA VAGINAL. PORCENTAJE DE CELULAS SUPERFICIALES Y ACCION ESTROGENICA(ref. 16).

<u>Células superficiales (%)</u>	<u>Acción estrogénica</u>
<5	Muy pobre
5-10	Ligera
10-30	Moderada
>30	Intensa



Células del frotis vaginal, la primera línea corresponde a la célula escamosa o cornificada (1) de la capa superficial, continúa la célula intraepitelial cariopnótica, posteriormente la célula de la capa intermedia (2) espinosa superficial o navicular y finalmente las células de la capa profunda espinosa profunda o parabasal (3) en donde se incluyen las de la capa basal (4).

3. MEDICIONES GINECOLÓGICAS

	<u>PREPUBERAL</u>	<u>POSTPUBERAL</u>	
UTERO	LARGO	2.0 -3.3 CM	5.0-8.0 CM
	ANCHO	0.5-1.0 CM	1.6-3.0 CM
	PROMEDIO	2.8X0.8 CM	6.7X2.5 CM
El fondo es más corto que el cervix		El fondo es más largo que el cérvix	
OVARIOS	VOLUMEN 0.13-0.9 CC	1.8-5.7 CC	

4. CURVA DE ESTIMULACIÓN CON GNRH(para distintas etapas de Tanner)(ref.7)

Tanner	LH(IU/L)		FSH(IU/L)		Estradiol (ng/dl)	DHEAs
	Basal	PostGnRH	Basal	PostGnRh		
I	0.03±0.03	2.0±1.5	2.16±1.14	21±5.5	0.8(0.5-2.0)	40(19-114)
II	0.71±1.04	21±17	3.44±1.58	10±5.0	1.6(1.0-2.4)	72(34-129)
III	2.10±2.33		4.88±2.11		2.5(0.7-6.0)	88(32-226)
IV	3.67±2.22	33±20	6.19±2.55	11±3.3	4.7(2.1-8.5)	120(58-260)
V	2.88±2.68		4.92±2.31		11(3.4-17)	148(44-248)

5. CONCENTRACIONES DE GONADOTROPINAS MÁXIMAS BASALES Y PICO POST-GNRH EN NIÑAS EN ETAPA PREPUBERAL(ref. 7)

	LH(IU/L)	FSH(IU/L)
MUJERES (POSTPUBERTAD)	0.1	4.4
PICO POST-GNRH	5.0	32

6. EDAD OSEA SEGÚN ATLAS DE GREULICH-PYLE PARA NIÑAS DEL NACIMIENTO A LOS 3 AÑOS 6 MESES (ref. 16)



RECIEN NACIDO



3 MESES



6 MESES



9 MESES



1 AÑO



1 AÑO 3 MESES



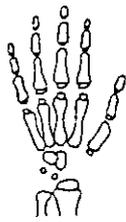
1 AÑO 6 MESES



2 AÑOS



2 AÑOS 6 MESES

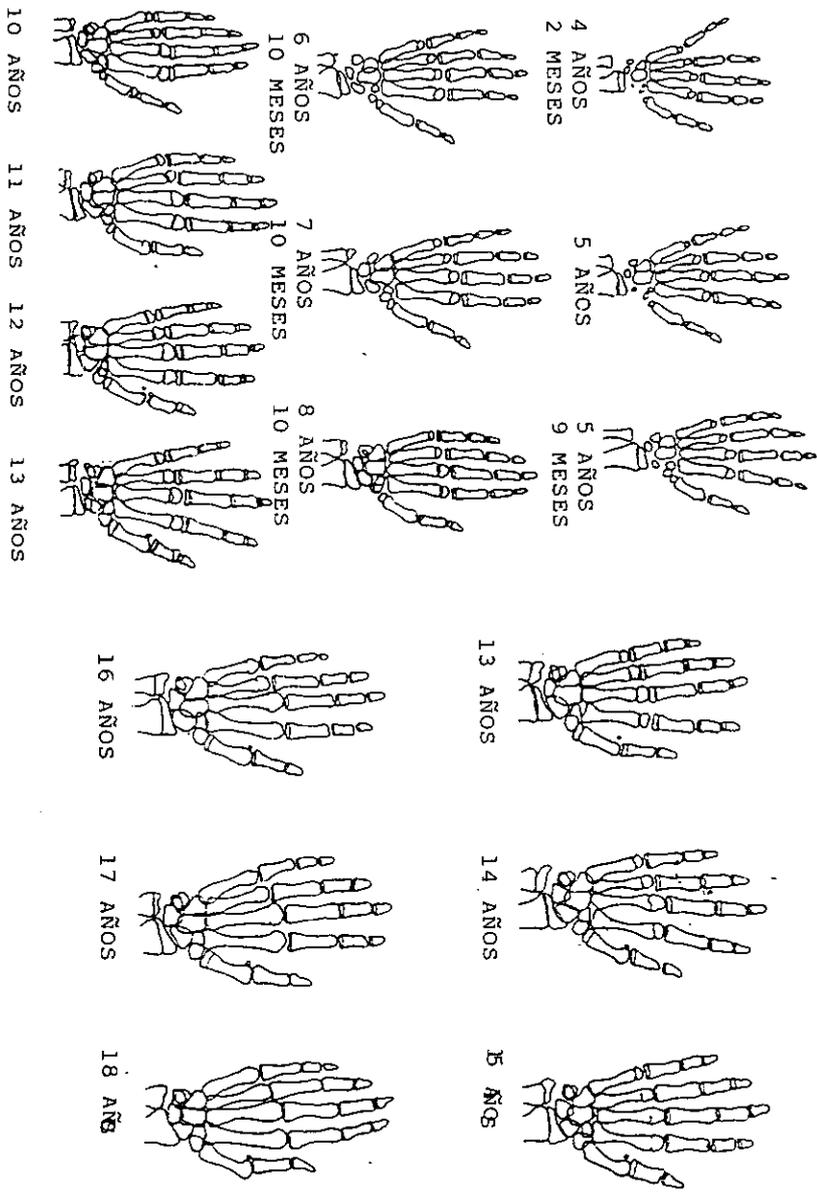


3 AÑOS



3 AÑOS 6 MESES

7. EDAD OSEA SEGÚN ATLAS DE GREULICH-PYLE PARA NIÑAS DE LOS 4 AÑOS 2 MESES A LOS 18 AÑOS (ref 16).



ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

