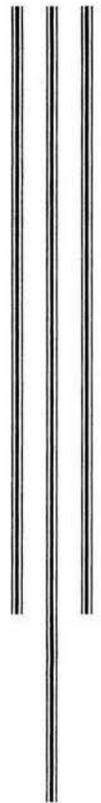


11253



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



TRES AÑOS DE SEGUIMIENTO Y PROGRESIÓN
DE PACIENTES CON PUBERTAD TEMPRANA

TESIS

PARA OBTENER TÍTULO EN LA
SUBESPECIALIDAD DE

ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. CARMEN ADONISE ROSARIO GUZMAN



DIRECTOR DE TESIS

DRA. G. NAYELI GARIBAY NIETO

MÉXICO, D. F. AGOSTO 2005

0348308



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

TRES AÑOS DE SEGUIMIENTO Y PROGRESIÓN
DE PACIENTES CON PUBERTAD TEMPRANA

TESIS

PARA OBTENER TÍTULO EN LA
SUBESPECIALIDAD DE

ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. CARMEN ADONISE ROSARIO GUZMÁN



DIRECTOR DE TESIS

DRA. G. NAYELI GARIBAY NIETO



Dedico Esta Tesis A Todos Niños De México, Por Su Aporte Invaluable E Incondicional En Este Etapa De Formación.

INDICE

	No de Página
INTRODUCCION	1
DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	10
JUSTIFICACION	11
OBJETIVOS	12
METOLOGIA	13
CRITERIOS DE SELECCIÓN	14
DEFINICION OPERATIVA DE LAS VARIABLES	15
ANALISIS ESTADISTICO	19
RESULTADOS	20
DISCUSION	35
CONCLUSIONES	39
ANEXOS	40
BIBLIOGRAFIA	41

INTRODUCCION

La pubertad entendida como un período de importantes cambios físicos y síquicos, tiene una duración promedio de 5 años (1). Está ampliamente aceptado que la aparición del botón mamario, seguido del desarrollo del vello pubiano, axilar y de la menarca en la niña, así como de un aumento en la velocidad de crecimiento en ambos sexos, constituyen los primeros signos de activación del eje pituitario gonadal.

La pubertad inicia cuando el hipotálamo sintetiza y libera hormona liberadora de Gonadotropinas (GnRH), deca péptido, con vida media de 2-4 minutos, liberado de forma pulsátil, lo que se traduce en una liberación de gonadotropinas, es decir, hormona luteinizante y hormona folículo-estimulante (LH Y FSH).

Durante la etapa prepuberal la liberación de gonadotropinas es pulsátil y en pocas concentraciones y aumenta levemente durante el sueño.

A los 8 años incrementa la secreción de GnRH, lo que incrementara la respuesta hipofisaria con la consiguiente secreción de LH y FSH.

La secreción de andrógenos suprarrenales (androstenediona, Dehidroepiandrosterona, Dehidroepiandrosterona sulfato) inicia a los 6 años de edad lo que da origen a lo que se conoce como adrenergia fisiológica. Estos cambios físicos y bioquímicos se acompañan de un mayor crecimiento de la zona reticular de la corteza suprarrenal. Los andrógenos suprarrenales favorecen la aparición del vello púbico y axilar en las niñas; este proceso es conocido como

pubarca. El crecimiento del vello está favorecido por los andrógenos ováricos: androstenediona y testosterona.

Por acción de la LH existe estimulación de la teca interna del ovario, a fin de sintetizar precursores androgénicos y la FSH incrementa la enzima aromataasa, convirtiendo los precursores androgenicos en estrógenos.

Por el efecto de los estrógenos brota el botón mamario, se estrogeniza la mucosa vaginal, se descaman las células del epitelio y se alarga el útero (1).

Las hormonas sexuales y la hormona de crecimiento inducen un incremento en la velocidad de crecimiento, además de un incremento en la grasa corporal.

La pubertad precoz se define entonces como la aparición de los caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en la niña y 9 años en el niño.

Se define telarca precoz como la aparición de botón mamario de al menos 1 cm. de diámetro con una elevación alrededor de al menos 2.5 cm. en niñas menores de 8 años.

La pubertad precoz se puede clasificar en *central*, verdadera o dependientes de gonadotropinas en la que habrá activación de las neuronas hipotálamicas productoras de GnRH y en consecuencia activación de todo el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal, y *periférica* cuando la elevación de los esteroides sexuales no esta mediado por la activación del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal, por lo que en este caso existe producción de esteroides sexuales de manera autónoma a nivel ovárico o suprarrenal.

Además se puede clasificar en precocidad isosexual en la que la paciente sostiene un desarrollo puberal normal y precocidad contrasexual en la que muestra datos de androgenización o virilización verdadera con los cambios característicos de la pubertad normal, o sin ellos.

Los estudios clásicos que permitieron definir las edades de inicio de la pubertad son los de Marshall y Tanner, que fueron publicados en los años 1969 y 1970. Según éstos, el primer signo puberal aparece entre los 8.5 y los 13 años en el 95% de todas las niñas, y solo un 5% inicia la pubertad antes de los 8,5 años (2). El 95% de los varones inician el desarrollo sexual entre los 9,5 y 13,5 años.

La edad de inicio de la pubertad se ha ido adelantando durante las últimas décadas y puede variar de acuerdo a la composición étnica y el grado de desarrollo socioeconómico de cada país. Herman-Giddens et al analizó recientemente en Estados Unidos un grupo de alrededor de 17 000 niñas de raza blanca y negra entre los 3 y 12 años de edad, demostrando que a los 7 años el 27,2% de niñas de raza negra y 6,7% de raza blancas muestran desarrollo mamario. El promedio para Tanner 2 se alcanzó a los 9,96 años y 8,87 años en la población blanca y negra respectivamente (3). Esto sugiere que el desarrollo de botón mamario y vello pubiano se estaría adelantando un año en niñas de raza blanca y dos en las de raza negra.

En base a este estudio existen autores que han propuesto considerar a la pubertad como normal y no precoz cuando ésta se presenta en las edades antes

mencionadas; sin embargo, parecería como que el inconveniente de este estudio es la carencia de estudios hormonales que no fueron realizados a estas pacientes.

En la encuesta HANE-III USA 1988-1994, publicada en la revista *pediatrics* 1999, confirma lo señalado anteriormente y por vez primera se ofrecen datos de la población México-Americana, indicando que a la edad de 8 años un 25% tiene ya crecimiento del botón mamario y 6% vello púbico inicial que a los 9 años alcanza también un 25% (4).

Sin embargo en una revisión de 223 pacientes reportada por Midyett et al, (5) referidas por pubertad precoz se encontró que un 47% de las pacientes mostraban desarrollo de ambos botones mamarios, así como del vello púbico, el 35% mostraba edad ósea por encima de 3 DE de la edad cronológica y en 12% era una forma no idiopática de pubertad precoz, lo que podría sugerir una evolución no tan benigna de la aparición de caracteres sexuales entre los 6 y 8 años de edad, pudiendo ameritar en ocasiones intervención terapéutica. Estos hallazgos se contraponen a lo reportado por Herman-Giddens (3).

La pubertad precoz es más común en niñas que en niños con una relación aproximada de 23:1. Si bien la pubertad precoz en las niñas es idiopática en más del 95% de los casos, se han logrado detectar anomalías orgánicas en el 50% de los casos de pubertad precoz en el varón (2). Chalameau et al encontraron que las pacientes con edad menor a 6 años y niveles de estrógeno mayor a la percentil 45, fue un fuerte predictor estadísticamente significativo para la presencia de masa intracraneal oculta en niñas con pubertad precoz (6).

Existen diversos factores que pueden asociarse al desarrollo de la pubertad precoz, dentro de estas se encuentran los tumores del SNC, hipotiroidismo, tumores ováricos, tratamiento de la virilización por hiperplasia suprarrenal congénita, exposición crónica a esteroides tumores secretores de gonadotropina, síndrome McCune Albright y a exposición a esteroides en la dieta, cosméticos o medicamentos (7).

Se ha sugerido una herencia autosómica dominante en familias con antecedentes de pubertad precoz central en varios miembros, con una penetrancia mayor en el sexo femenino, lo que explicaría la mayor frecuencia de pubertad precoz en niñas que en niños. En un estudio realizado por Vries en el 2004 se refiere una frecuencia de pubertad precoz familiar de 27.5%, reportándose una mayor frecuencia de retraso en el diagnóstico en este grupo de pacientes (8).

El primer signo de pubertad es la telarca en el 85-92% de las niñas, y puede ser ocasionalmente unilateral. La pubarca aparecerá 6 meses después, y la menarca aparecerá generalmente cuando se alcanza un estadio de Tanner mamario 4, relacionado generalmente con un peso de 45 a 47 kilos y un mínimo de grasa corporal de 17% para mantener ciclos menstruales, así como un 22% de grasa corporal para mantener ciclos ovulatorios. El tiempo promedio entre el inicio de la pubertad y aparición de la menarca es de 1.96 ± 0.06 años (2, 3,9).

En un estudio publicado por Kaplowitz en el 2004 se encontró que los diagnósticos mas comunes por lo que fueron referidas pacientes con datos de pubertad precoz fueron adrencia prematura (46%) y telarca prematura (18%)(10).

En el período premenárquico se ha observado un IMC menor a 20 Kg. /m²sc, lo que se relaciona de forma positiva con los niveles de IGF-1 e insulina sérica. Las niñas con maduración sexual temprana comienzan su pico de crecimiento con un peso de 30 kilos (3, 4,11).

Existen factores ambientales y metabólicos que regulan el eje hipotálamo hipófisis gonadal, y que controlan la expresión de ciertos genes involucrados. Se ha reportado por Ojeda y cols que el gen dominante Oct-2b POU esta involucrado en la pubertad y es expresado en el cerebro postnatal a nivel hipotalámico. Existen tres formas el gen Oct-2, Oct-2a, Oct-2b y Oct-2c, responsables de pubertad precoz en las ratas; se ha descrito un incremento del RNAm del Oct-2a durante la fase temprana del inicio de la pubertad.

El inicio de la pubertad varia según los grupos raciales y obedece a influencias socioeconómicas y están sujetas a modulación genética en donde participan neurotransmisores y neuromoduladores que tendrán efecto inhibitorio como los opiodes, GABA, péptido intestinal vasoactivo y melatonina, otros tendrán efecto excitatorio como glutamato, ácido N-metil-D-aspartico, norepinefrina, dopamina, serotonina, neuropéptido Y, galanina y LHRH (12,13).

El inicio de la pubertad exhibe un patrón de herencia mendeliano en el que participa un complejo genético que esta modulado por variaciones de múltiples genes. En el 50 al 80% de las variaciones en el inicio de la pubertad están controladas genéticamente y se ha considerado la participación de múltiples genes con efecto aditivo, la evidencia mas directa de la regulación genética de la pubertad la provee

los datos que demuestran la correlación existente entre la edad en que las madres alcanzan el desarrollo sexual y sus descendientes. La identificación de los genes que participan en el inicio de la pubertad representa una nueva oportunidad de entender los factores que modulan el eje Hipotálamo Hipófisis Gonadal en el humano. En 1935 Petri reporto una media en la edad de la menarca de 2.2, 12.0, 12.9, y 18.6 meses en cuatro grupo de gemelos idénticos, gemelos no idénticos y hermanas, lo que derivó en que el 70 al 80% del inicio de la pubertad puede ser explicado por factores hereditarios (14).

Se ha reportado que los estrógenos exógenos pueden causar desarrollo sexual precoz, ya sea favoreciendo las modificaciones de los genitales internos y externos al estímulo estrogénico o bien induciendo directamente una sensibilización del eje hipotálamo hipófisis gonadal, pudiendo ser secundario a ingestión, absorción cutánea y contaminantes ambientales con efecto estrogénico.

Desde mediados del siglo XX numerosas especies muy diferentes entre sí y localizadas en diferentes áreas del planeta están sufriendo alteraciones en su sistema hormonal debido a la exposición a sustancias sintéticas (15).

Los disruptores endocrinos son sustancias químicas capaces de alterar el equilibrio hormonal. Actúan a dosis muy bajas, presentan diferentes mecanismos de acción y comprenden un grupo de sustancias con estructura química muy diferente (16).

Los fitoestrogénos son compuestos químicos naturales derivados de ciertas plantas, los cuales poseen actividad estrogénica y antiestrogénica o

antiandrogénica en animales y humanos. Desde tiempos remotos se le otorga a los fitoestrogenos propiedades estrogénica.

Esta acción estrogénica débil, protectora en adulto, puede ser perjudicial en la edad pediátrica, pudiendo llegar a ser la responsable de la aparición de telarca precoz y adelanto de los eventos puberales en niñas, así como ginecomastia en el varón, eventos todos dependientes de estrógenos.

Existen tres grandes grupos de fitoestrogenos: las isoflavonas, cumestanos y lignanos, los cuales se encuentran en las plantas o sus semillas. Una planta suele poseer más de una clase de estos. Los dos grupos más importantes son las isoflavonas y los lignanos. Las isoflavonas se encuentran en las legumbres como la soya y productos derivados de la misma, después del consumo de fitoestrogenos ocurren en el humano complejas conversiones enzimáticas en el tracto gastrointestinal, con la consiguiente formación de fenoles heterociclicos como genisteina, daidzeina y equol de un gran parecido estructural a los estrógenos.(17)

El sobrepeso puede producir maduración sexual precoz de forma temprana en las niñas, modificándose por esta vía el IMC, masa grasa, y el porcentaje de grasa corporal. Se ha evidenciado que niveles de leptina se correlacionan con el IMC en niñas con pubertad temprana, llegándose a detectar niveles altos de leptina incluso 2 a 3 años antes de que sea detectable el incremento en las gonadotropinas (LH y FSH) y el estradiol durante la pubertad (18,19).

Se ha registrado un sustancioso incremento de la obesidad en niños en los últimos 10 años. Se estima que el 10% de las niñas en etapa prepuberal y puberal son obesas.

En casos de Adrenarca prematura se ha reportado aumento de las cifras de insulina y factor de crecimiento de tipo insulina (IGF-1) que contribuirán en la activación de la esteroidogénesis suprarrenal y gonadal. Se ha reportado una respuesta adrenal exagerada a la estimulación con Hormona Adrenocorticotropa (ACTH), en pacientes con pubertad precoz central, demostrada por una hipersecreción de la 17 OH Pregnenolona y 17 OH Progesterona, por tal motivo se postula que el incremento en los andrógenos circulantes inician el ciclo vicioso de interferencia con el eje hipotálamo hipófisis ovario y las pacientes con respuesta adrenal exagerada pueden desarrollar síndrome de ovarios poliquísticos. Por lo tanto se sugiere que la respuesta adrenal exagerada en respuesta a la ACTH sirve como predictor del desarrollo de síndrome de ovario poliquístico (20).

La resistencia a la insulina que se presenta durante la pubertad induce hiperinsulinemia compensadora con supresión de IGFBP-1 lo que incrementa la IGF-1 libre; los niveles séricos de esta última así como de la hormona de crecimiento se elevan durante la pubertad, por lo que la resistencia a la insulina en adolescentes se ha relacionado positivamente con los niveles de IGF-1 y GH (21).

Definición del problema

Se ha evidenciado un progresivo adelanto de los eventos puberales en los últimos años en pacientes que acuden a la consulta de endocrinología, caracterizado inicialmente por telarca prematura.

En algunos grupos raciales se ha observado que el inicio de los cambios puberales a partir de los 6 años puede manifestar una evolución natural y al parecer no patológica de la pubertad, por lo que debe determinarse si estos cambios están relacionados con una pubertad temprana con las mismas características de una pubertad normal. Sin embargo preocupa el hecho de que los autores que han propuesto esta variante normal del desarrollo sexual no realizaron en sus pacientes estudios endocrinológicos que puedan efectivamente descartar patología hormonal.

Las sociedades mundiales de endocrinología pediátrica continúan considerando los 8 años como la edad límite inferior de la pubertad fisiológica.

Consideramos indispensable valorar en nuestra población el comportamiento clínico y bioquímica que manifiestan las niñas con inicio de los cambios puberales entre los 6 y 8 años de edad.

JUSTIFICACION

Se ha observado un incremento en el número de casos de maduración sexual prematura, a partir de 1991 en la clínica de maduración sexual del Hospital Infantil de México "Dr. Federico Gómez", en un estudio realizado en este centro con 93 pacientes con telarca prematura seguidas durante 10 años se evidenció que el 20.4% progresaron a pubertad temprana, con inicio de la pubertad entre los 6 y 8 años. Además se han reportado pacientes con maduración sexual entre los 6 y 8 años de edad, considerado normal en algunos grupos raciales, y es por lo que es necesario establecer el límite de edad para definir el inicio de la pubertad, y si debe considerarse fisiológico su inicio previo a los 6 años. Por lo que se valorará el comportamiento en nuestra población y las posibles repercusiones.

OBJETIVOS

- 1- Evaluar el grado de progresión de los cambios puberales en un período de seguimiento de tres años en pacientes con pubertad temprana con inicio entre los 6 y 8 años de edad.
- 2- Determinar si las pacientes que inician con algún signo de maduración sexual a partir de los 6 años se comportan como pubertades fisiológicas.
- 3- Establecer en base a lo anterior si el inicio de la pubertad puede considerarse normal a los 6 años.

Hipótesis

La presencia de cambios puberales a partir de los 6 años puede considerarse como una variante de desarrollo temprano normal en pacientes femeninas en nuestra población.

METODOLOGIA

A) Diseño del Estudio

Estudio de cohorte prospectiva

B) Universo De Trabajo

Se estudiarán 15 niñas con edades comprendidas entre 6 y 7^a 11m, que acuden de forma regular a la clínica de maduración sexual durante los años de 2003 al 2005 y que consultan por evidencia de desarrollo de algunos de los caracteres sexuales secundarios.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

1. Pacientes de sexo femenino
2. Edades comprendidas entre 6 y 7^a11m.
3. Pacientes con algún dato de maduración sexual precoz caracterizado por telarca, pubarca o menarca.

Criterios de no inclusión

1. Pacientes con enfermedades concomitantes graves.
2. Pacientes que se nieguen a recibir un seguimiento trimestral regular.
3. Pacientes que se nieguen a practicarse los estudios de laboratorio.

Criterios de exclusión

1. Pacientes con pubertad precoz central de etiología establecida.
2. Pubertad precoz de origen periférico de etiología establecida.
3. Adrenarca fisiológica.

Definición operativa de las variables

1. Edad :

Tiempo transcurrido desde el nacimiento (años)

2. Pubarca:

Inicio de desarrollo del vello púbico (Estadios de Tanner).

3. Adrenarca:

Maduración temprana en la secreción de andrógenos suprarrenales, manifestado clínicamente como actividad apócrina, olor sui generis en axilas y genitales, acne o vello axilar (presente o ausente).

4. Pubertad rápidamente progresiva:

Representa la progresión de los estadios de Tanner en la telarca y pubarca en un periodo de 6 meses con edad ósea mayor de 2 años a la edad cronológica, índice estrogénico mayor del 30% y que requieran tratamiento (presente o ausente).

5. Pubertad lentamente progresiva:

Progresión de los estadios de Tanner en un periodo de 2 años con edad ósea acelerada pero no mayor de 2 años de la edad cronológica, índice estrogénico de < 30%, que no requieren tratamiento (presente o ausente).

6. Velocidad de crecimiento acelerada:

Incremento en la velocidad de crecimiento mayor de 2 DE para la edad. Existen variaciones en la velocidad de crecimiento de acuerdo a la edad cronológica, estas se describen en el apéndice 1 (presente o ausente).

7. Índice de masa corporal (IMC):

Calculada con la fórmula: [peso (Kg.)/talla (cm.)] y posteriormente percentiladas en las gráficas de IMC publicadas por la CDC el año 2000.

8. Edad ósea acelerada:

Se define como edad ósea mayor de 2 desviaciones Standard

respecto a la edad de la paciente. Valorada por radiografía de mano y codo. Utilizamos el atlas de Greulich y Pyle. Se considera edad ósea acelerada si es mayor de 1 año en relación a la cronológica en etapa prepuberal y mayor de 2 años en etapa puberal. Existen desviaciones normales toleradas según muestra el Apéndice 2 (presente o ausente)

9. Índice estrogénico:

Grado de estrogenización de la mucosa genital externa en pacientes pediátricas. Se realiza mediante toma de citología vaginal con hisopo y agua destilada en la parte externa del introito vaginal. Es la suma de la mitad de las células intermedias más las células cornificadas en un frotis simple del epitelio vaginal. Consideramos un índice estrogénico elevado cuando es mayor al 30% (variable numérica).

10. Acantosis:

Lesiones cutáneas rugosas e hiperpigmentadas, que se presentan en zonas de pliegues, caracterizado por la presencia de hipertrofia e hiperqueratosis y que se encuentran asociadas a insulinoresistencia (presente o ausente).

11. Percentil peso (variable numérica)

12. Percentil talla (variable numérica).

13. Porcentaje de grasa (variable numérica).

14. Perímetro cintura (variable numérica).

15. Perímetro cadera (variable numérica).

16. Obesidad: se define como un exceso de grasa en relación con la composición corporal total de acuerdo con índices estandarizados para una población de referencia. (presente o ausente).

17. Valoración hirsutismo (Escala de Ferriman) (presente o ausente). Anexo

18. Telarca: tamaño y estadio de Tanner mamario (numérica).

19. Pubarca: estadio de Tanner púbico (numérica).

20. Aparición de menarca (presente a ausente).

Estudios radiológicos a realizar:

Maduración esquelética, valorada de acuerdo al atlas de Greulich y Pyle.

Ultrasonido pélvico: con descripción detallada de los diámetros máximos y volúmenes del útero y de ambos ovarios.

Estudios complementarios

- Curva de tolerancia a la glucosa: posterior a un ayuno de 8 horas, se administra una carga oral con glucosa (1.75 gr. /Kg., máximo 75 gramos).

Se procede a tomar muestra para determinación de insulina basal y 2 horas poscarga y glucosa basal y 2 horas poscarga de glucosa.

- Prueba de estimulación con análogo de GnRH: se administra 500µg de Lucrin subcutáneo, se tomaran muestra basal de LH, FSH Y E2, a las tres horas se tomaran muestras de LH y FSH, y una muestra a las veinticuatro horas de E2.

Se considera una curva puberal cuando la paciente presenta LH a las tres horas mayor a 7.8 ng/dl por RIA y más de 9.7 ng/dl por ICMA.

- Impedanciometria:

Es un procedimiento realizado mediante la aplicación de una corriente eléctrica alterna de bajo voltaje al cuerpo del individuo que actúa como conductor, obteniéndose de esta forma el contenido de agua y masa libre de grasa, y por diferencia respecto del peso total corporal, la cantidad de masa grasa.

ANALISIS ESTADISTICO

De acuerdo a los resultados se realizaron pruebas de estadística descriptiva, así como de frecuencia. Los resultados se muestran en cuadros con medidas de tendencia central (medias) y de dispersión (DE, Rangos). Se realizó una prueba de T de Student para las variables numéricas comparando los resultados de los grupos del 2002 vs 2005, fijando la Significancia estadística a $p < 0.05$. Las variables dicotómicas se compararon mediante una χ^2 fijando la Significancia estadística a $p < 0.05$. Se realizó una grafica para mostrar la edad ósea y la velocidad de crecimiento.

CONSIDERACIONES ETICAS

A pesar de que los estudios de laboratorio realizados eran rutinarios, se solicitó el consentimiento firmado de los padres de que se realizará una evaluación clínica minuciosa y de que las pruebas de laboratorio realizadas, no afectan el estado de salud de la paciente. Se mantendrá la confidencialidad de los resultados.

RESULTADOS

Se realizó un seguimiento de tres años a 15 pacientes con pubertad temprana con edades comprendidas entre 6 a 8 años, que asistieron a la clínica de maduración sexual durante el periodo abril 2002 a julio 2005.

En el cuadro 1, se presentan las características demográficas de esta población, por ejemplo la media para la edad inicial de estas pacientes fue de 6.9 años; en la actualidad el promedio de edad de estas pacientes promedio de 9 años. El tiempo de seguimiento en promedio fue de 3 años. (Anexos)

La media para la talla al inicio del estudio se encontraba en la percentil 54.2 ± 36.9 , en la actualidad la media para la talla de las pacientes se encuentra en la percentil 59.3 ± 27.3 , el peso en promedio se encontraba al inicio en la percentil 51.0 ± 31.7 , actualmente en 56.6 ± 32.1 .

La media para el IMC se encontró en la percentil 50 inicialmente, actualmente se encuentra en la percentil 55 ± 33.9 . Dos pacientes presentaron acantosis inicialmente y continuaron siendo las misma dos pacientes actualmente. Cuatro pacientes tenían obesidad. El promedio de ICC fue de 0.83 ± 0.05 al inicio del estudio, actualmente es de 0.87 ± 0.6 ($P=0.019$). El promedio de grasa corporal al inicio fue de 20.65 ± 7.5 , en la actualidad la media es de 21.6 ± 6.0 . Siete pacientes presentan hirsutismo en la actualidad (46.6%).

El promedio de % índice estrogénico al inicio fue de 30.4 ± 22.5 , actualmente presentan un % IE en 51.8 ± 18.0 ($P= 0.016$), el 92.8% de las pacientes presentaban índices mayores a 30%.

En el cuadro 2, se muestran las características de la exploración física en las pacientes con pubertad temprana. (Anexos)

Inicialmente el 100% de las pacientes presentaban un estadio de Tanner mamario II, actualmente 3 pacientes presentaron involución del tejido mamario (20%), 5 pacientes presentan un estadio II (33.3), y siete pacientes han evolucionado a estadio III (46.6%). En cuanto al estadio de Tanner púbico al inicio el 80 % se encontraba en estadio puberal I, durante el seguimiento el 46.6% progresó a un estadio II y III, una paciente progresó a estadio IV. La media para el tamaño de la glándula mamaria derecha al inicio fue de $1.9 \text{ cm} \pm 1.3$, actualmente presentan un tamaño de $5.1 \text{ cm} \pm 3.8$ ($P=0.009$); la glándula mamaria izquierda al inicio media $2 \text{ cm} \pm 1.2$, actualmente el promedio es de $5 \text{ cm} \pm 3.6$ ($P= 0.016$). Siete pacientes mantienen una velocidad de crecimiento acelerada.

De manera particular la paciente número 4 presenta una velocidad de crecimiento disminuida, con una edad ósea acelerada de más de 2DE, ciclos menstruales regulares, actualmente parecería que alcanzó la talla final, se encuentra en la percentil, su talla diana familiar se encuentra en la percentil 10.

En el cuadro 3 se presentan los marcadores Metabólicos y se muestra un promedio de glucosa basal la cual al inicio fue de $78.8 \text{ mg/dl} \pm 7.0$, actualmente es de $81.4 \text{ mg/dl} \pm 6.4$; a las 2hrs posterior a carga oral con glucosa los niveles de glucosa

reportados son $78.0 \text{ mg/dl} \pm 22.1$, en la determinación actual $83.0 \text{ mg/dl} \pm 13.2$. La insulina basal fue de $5.9 \text{ } \mu\text{U/ml} \pm 6.7$ en la actualidad se reportan niveles de $8.6 \text{ } \mu\text{U/ml} \pm 5.8$, a las 2 h, los niveles de insulina en promedio reportados son $13.4 \text{ } \mu\text{U/ml} \pm 18.3$, en la actualidad $31.3 \text{ } \mu\text{U/ml} \pm 22.3$. El 20% de las pacientes presentan un HOMA mayor a 2. (Anexos)

Se analizaron 9 pacientes que tuvieron una progresión lenta de la pubertad (PLP) y 6 que tuvieron progresión rápida (PRP). Las pruebas utilizadas fueron la t de Student para las variables escalares, la U de Mann-Whitney para comparaciones entre percentil (de talla e IMC), y para variables en escala ordinal (Tanner). Las variables Si/No (acantosis, obesidad e hirsutismo) se analizaron con la prueba Exacta de Fisher. En todos los casos se consideró significativa una $p < 0.05$. Las gráficas para las escalas intervalares y ordinales se graficaron como media \pm error estándar de la media (EEM), y las nominales con gráficos de pastel.

Las percentil de talla e IMC de las pacientes que tuvieron PRP fue mayor que las de PLP, aunque solo en la talla se vieron diferencias estadísticamente significativas, como se puede apreciar en la Figura 1.

Tabla 1. Valores totales y por grupo de las medias y medidas de dispersión, para las variables de masa y talla.

	Media	Desv. Est.	Error Est.	N	Mínimo	Máximo
pctalla, Total	49.467	27.749	7.165	15	10.000	97.000
pctalla, PLP	35.000	15.207	5.069	9	10.000	50.000
pctalla, PRP	71.167	29.055	11.861	6	15.000	97.000
pciMC, Total	49.643	35.291	9.432	14	3.000	97.000
pciMC, PLP	34.125	26.707	9.442	8	3.000	75.000
pciMC, PRP	70.333	36.615	14.948	6	10.000	97.000
C/C, Total	.837	.052	.014	13	.740	.900
C/C, PLP	.831	.047	.018	7	.740	.870
C/C, PRP	.843	.061	.025	6	.750	.900
%grasacorp, Total	20.647	7.544	1.948	15	3.000	36.600
%grasacorp, PLP	18.722	6.926	2.309	9	3.000	27.200
%grasacorp, PRP	23.533	8.120	3.315	6	13.100	36.600

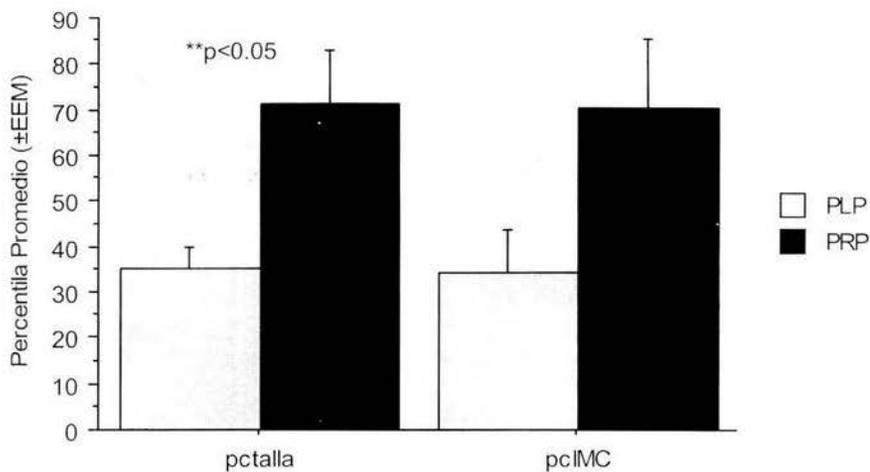


Figura 1. Percentilas de cada grupo. **Significancia con la prueba de Mann-Whitney.

El índice cintura/cadera y el porcentaje de grasa corporal no presentaron diferencias significativas entre los grupos, como se aprecia en la Tabla 1 y Figura 2.

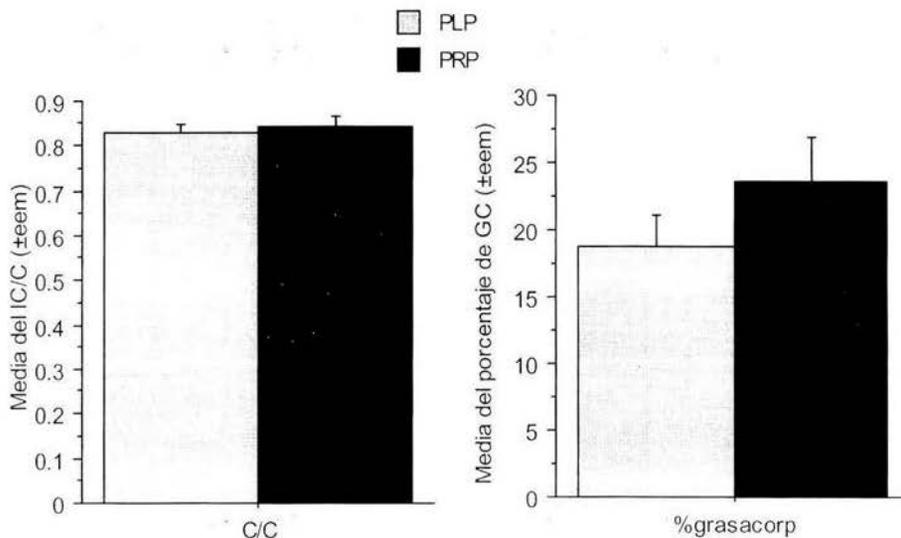


Figura 2. Valores del índice cintura/cadera y del porcentaje de grasa corporal en los dos grupos. No hubo diferencias significativas con la prueba t de Student.

El grado de desarrollo de las pacientes con PRP en la medición basal fue un poco mayor que las de PLP, exceptuando el Tanner mamario, y sólo hubo diferencias estadísticas en el Tanner puberal, como se aprecia en las Figuras 3 y 4.

Tabla 2. Valores totales y por grupo de las medias y medidas de dispersión para las variables de desarrollo.

	Media	Desv. Est.	Error Est.	N	Mínimo	Máximo
Edad telarca, Total	6.380	.940	.243	15	3.600	7.600
Edad telarca, PLP	6.211	1.068	.356	9	3.600	7.200
Edad telarca, PRP	6.633	.720	.294	6	6.000	7.600
Mam. Der. Total	1.940	1.328	.343	15	0.000	5.000
Mam der, PLP	1.811	1.386	.462	9	0.000	5.000
Mam der, PRP	2.133	1.337	.546	6	0.000	4.000
Mam izq., Total	2.000	1.227	.317	15	0.000	5.000
Mam izq., PLP	1.889	1.435	.478	9	0.000	5.000
Mam izq., PRP	2.167	.931	.380	6	1.000	3.500
Tanner Mam. Total	2.000	0.000	0.000	15	2.000	2.000
Tanner Mam. PLP	2.000	0.000	0.000	9	2.000	2.000
Tanner Mam. PRP	2.000	0.000	0.000	6	2.000	2.000
Tanner Púb. Total	1.200	.414	.107	15	1.000	2.000
Tanner Púb. PLP	1.000	0.000	0.000	9	1.000	1.000
Tanner Púb. PRP	1.500	.548	.224	6	1.000	2.000

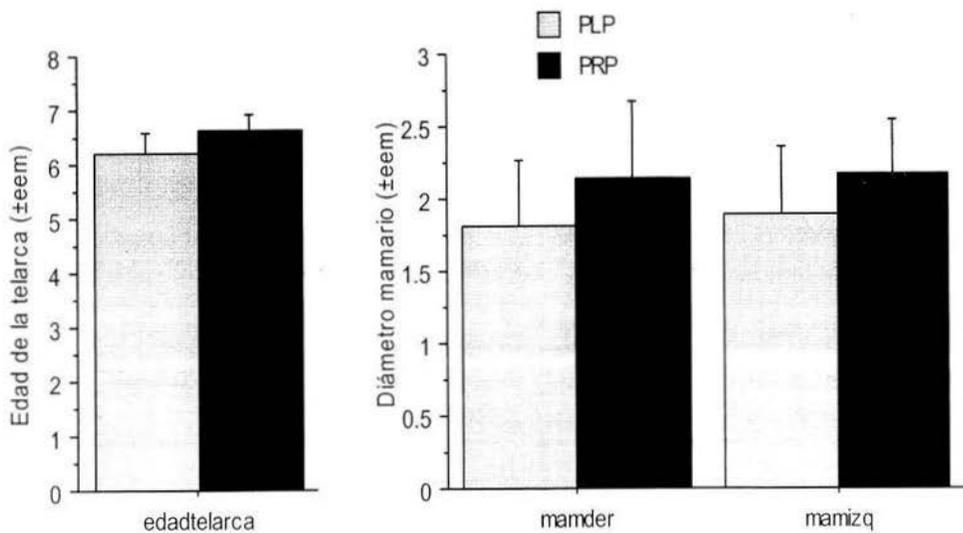


Figura 3. Valores de la edad de telarca y diámetros mamaríos derecho e izquierdo en los dos grupos. No hubo diferencias significativas con la prueba t de Student.

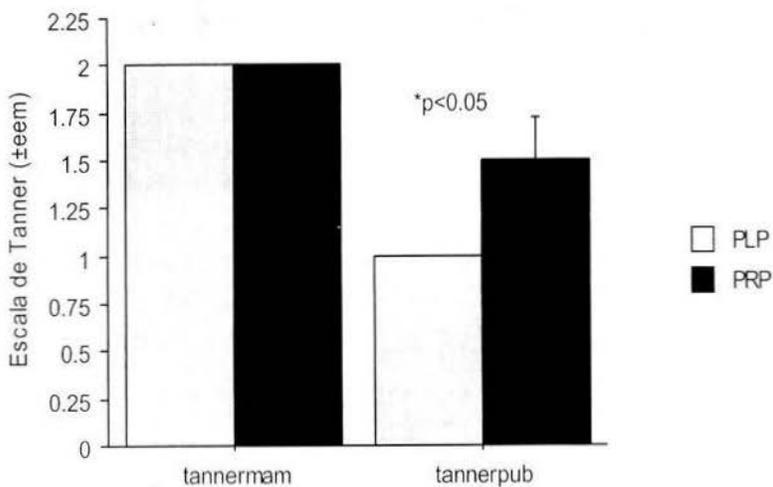


Figura 4. Valores de Tanner mamarío y puberal para cada grupo. *Significancia con la prueba de Mann-Whitney.

Las variables de Acantosis, Obesidad e Hirsutismo fueron más frecuentes en las pacientes con PRP que las de PLP, aunque solo en obesidad e hirsutismo hubo diferencias estadísticas. Las frecuencias de ambos grupos en estas variables se muestran en la Tabla 3 y en la Figura 5.

Tabla 3. Frecuencias y proporción dentro de cada grupo en las variables de Acantosis, Obesidad e Hirsutismo.

		Acantosis			Obesidad			Hirsutismo		
		PLP	PRP	Totals	PLP	PRP	Totals	PLP	PRP	Totals
N	No	9	4	13	9	2	11	7	1	8
	Si	0	2	2	0	4	4	2	5	7
	Totales	9	6	15	9	6	15	9	6	15
		PLP	PRP	Totals	PLP	PRP	Totals	PLP	PRP	Totals
%	No	100.000	66.667	86.667	100.000	33.333	73.333	77.778	16.667	53.333
	Si	0.000	33.333	13.333	0.000	66.667	26.667	22.222	83.333	46.667
	Totales	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000

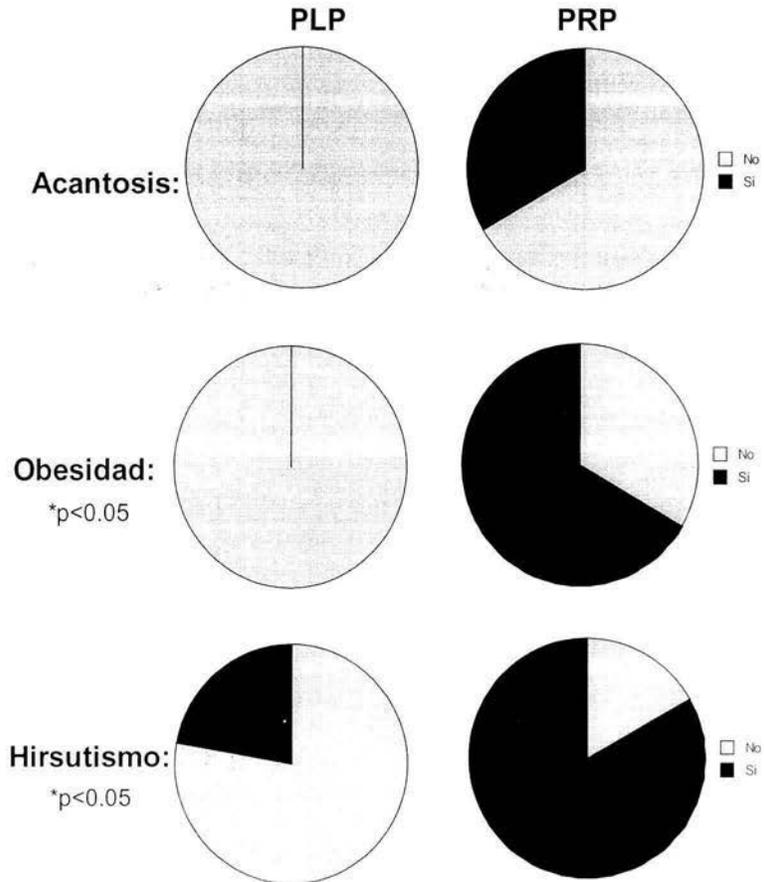


Figura 6. Proporciones de presencia (Si) o ausencia (No) de las variables en escala nominal. *Significancia con la prueba Exacta de Fisher.

Las variables de maduración también se mostraron con valores mayores en el grupo PRP que en el PLP, y la significancia se alcanzó en las variables de Velocidad de Crecimiento y Edad Ósea, como se puede apreciar en la Tabla 4 y la Figura 7.

Tabla 4. Valores totales y por grupo de las medias y medidas de dispersión para las variables de crecimiento.

	Media	Desv. Est.	Error Est.	N	Mínimo	Máximo
%IE, Total	32.975	21.516	6.211	12	5.000	66.500
%IE, PLP	28.171	22.431	8.478	7	5.000	66.500
%IE, PRP	39.700	20.529	9.181	5	11.000	60.000
VC, Total	1.333	.724	.187	15	0.000	2.000
VC, PLP	1.000	.707	.236	9	0.000	2.000
VC, PRP	1.833	.408	.167	6	1.000	2.000
EO, Total	1.455	.522	.157	11	1.000	2.000
EO, PLP	1.250	.463	.164	8	1.000	2.000
EO, PRP	2.000	0.000	0.000	3	2.000	2.000

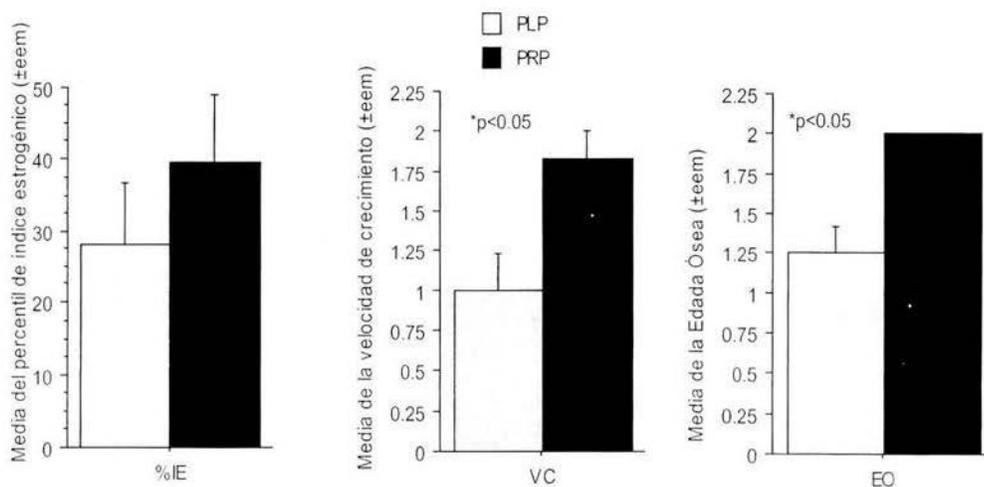


Figura 7. Medias de las variables de crecimiento. *Significancia con la prueba t de Student.

Las variables del metabolismo de la insulina no mostraron diferencias estadísticas entre los grupos, aunque se observó una tendencia del grupo PRP hacia valores que representarían resistencia a la insulina (altos valores de insulina y HOMA), como se aprecia en la Tabla 5 y en la Figura 8.

Tabla 5. Valores totales y por grupo de las medias y medidas de dispersión para las variables de resistencia a la insulina.

	Media	Desv. Est.	Error Est.	N	Mínimo	Máximo
Insul basal, Total	5.969	6.701	1.791	14	0.000	27.200
Insul basal, PLP	3.757	3.161	1.117	8	0.000	9.700
Insul basal, PRP	8.917	9.194	3.753	6	2.000	27.200
ins2hr, Total	13.489	18.325	4.898	14	2.000	74.300
ins2hr, PLP	7.744	6.874	2.430	8	2.000	22.500
ins2hr, PRP	21.150	26.147	10.675	6	6.500	74.300
HOMA, Total	1.274	1.419	.379	14	.160	5.400
HOMA, PLP	.919	.997	.353	8	.160	3.200
HOMA, PRP	1.747	1.836	.750	6	.390	5.400

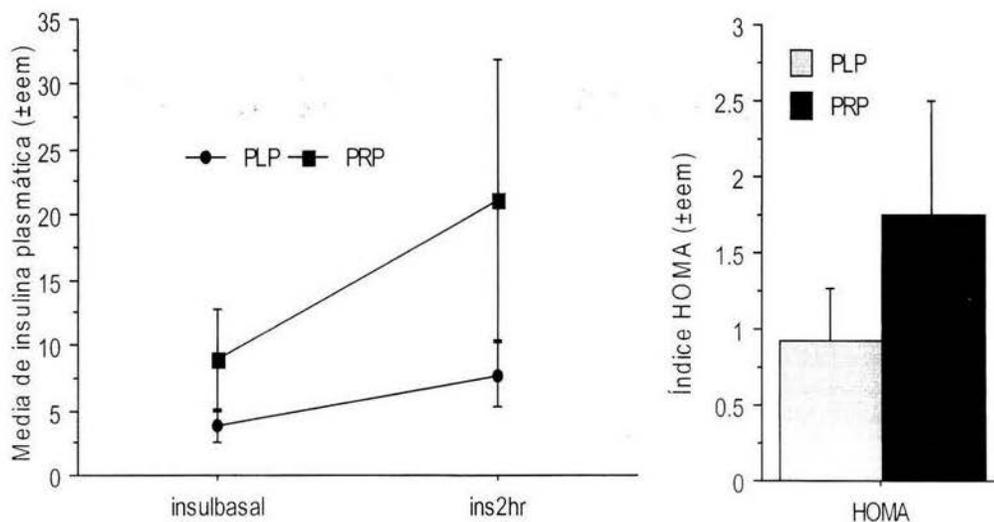


Figura 8. Valores basales y 2 horas de insulina, y el índice HOMA para ambos grupos. No hubo diferencias estadísticas entre los grupo con la prueba t de Student.

Las variables de desarrollo reproductivo tampoco mostraron diferencias estadísticamente significativas, aunque hubo una tendencia del grupo PRP a tener mayores valores hormonales y ováricos, como se aprecia en la Tabla 6 y la Figura 9.

Tabla 6. Valores totales y por grupo de la medias y medidas de dispersión para las variables desarrollo reproductivo.

	Media	Desv. Est.	Error Est.	N	Mínimo	Máximo
útero AP, Total	26.508	12.784	3.546	13	3.300	48.000
útero AP, PLP	27.750	6.319	2.234	8	16.000	35.000
útero AP, PRP	24.520	20.308	9.082	5	3.300	48.000
Prom Vol. ovar, Total	1.338	1.283	.356	13	.200	5.000
Prom Vol. ovar, PLP	.834	.634	.224	8	.200	2.000
Prom Vol. ovar, PRP	2.144	1.707	.764	5	.600	5.000
pico LH, Total	10.307	8.081	2.160	14	1.000	25.000
pico LH, PLP	7.038	6.215	2.197	8	1.000	20.200
pico LH, PRP	14.667	8.705	3.554	6	5.000	25.000
E2 24HRS, Total	59.782	43.776	13.199	11	4.200	144.000
E2 24HRS, PLP	54.120	53.627	23.983	5	4.200	144.000
E2 24HRS, PRP	64.500	38.383	15.670	6	8.000	111.000

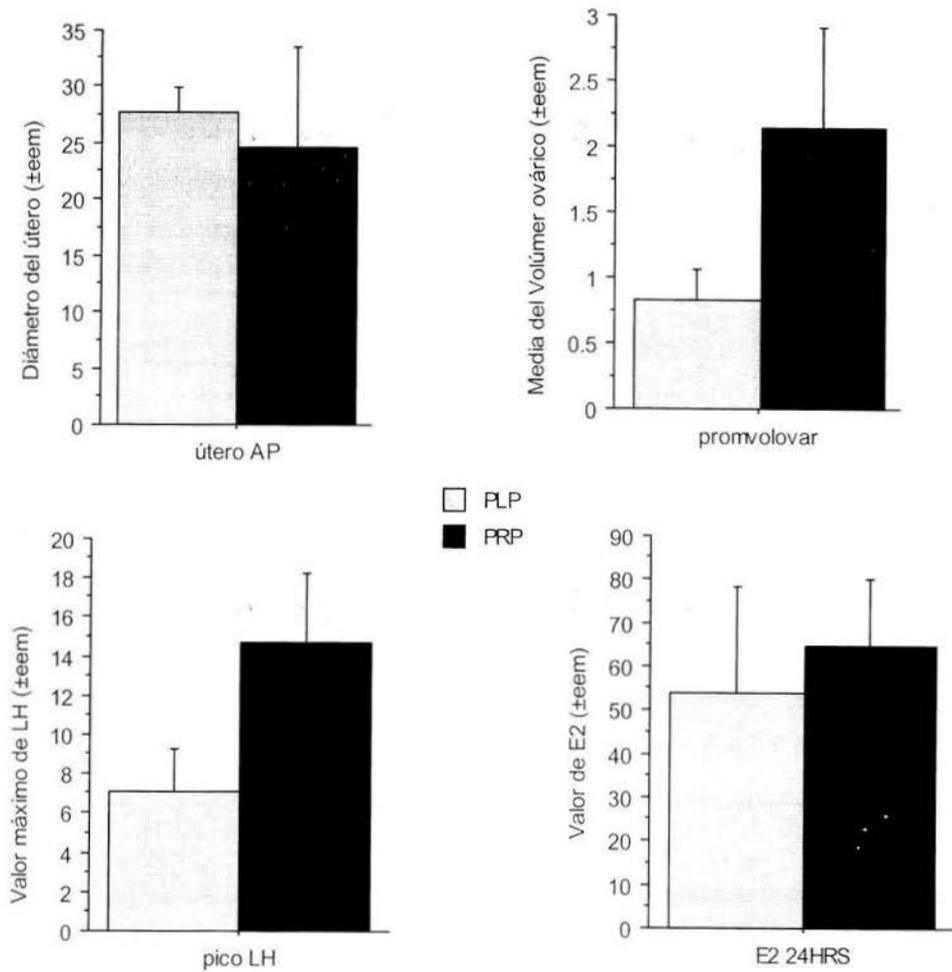


Figura 9. Promedio de las variables de desarrollo reproductivo. No hubo diferencias estadísticas entre los grupos con la prueba t de Student.

Al inicio del estudio ninguna paciente había presentado la menarca. Actualmente 5 pacientes iniciaron ciclos menstruales (33.3%). La edad promedio de la menarca en estas pacientes fue de 8.6 años. De estas pacientes 3 pacientes (60%) presentaban obesidad. El 100% presentaban hirsutismo. Cuatro pacientes presentaban edad ósea y velocidad de crecimiento acelerado. La talla en cuatro de las pacientes se encontraba sobre la percentil 90. En todas las pacientes el estadio de Tanner mamario se encontraba en III; cuatro de las cinco pacientes presentaba estadio de Tanner púbico III, una paciente presentaba estadio IV.

De las 15 pacientes actualmente estudiadas, se observó progresión rápida de la pubertad en seis pacientes (40 %). Las características de estas seis niñas que progresaron rápidamente son las siguientes: Cinco ya presentan la menarca con un promedio de edad de presentación de 8.3 años de edad. Cuatro pacientes presentan obesidad, cinco pacientes eran hirsutas, se reportó edad ósea acelerada en 5 pacientes y cuatro presentan una velocidad de crecimiento acelerada.

DISCUSIÓN

Este estudio se pretende seguir por más de 10 años por lo que los resultados presentados son preliminares habiendo realizado un seguimiento de las pacientes de 3 años después de iniciadas las manifestaciones de maduración sexual precoz

Se observó progresión rápida de la pubertad en 6 pacientes (40%), progresión lenta en 6 pacientes (40%) e involución de los caracteres sexuales en 3 pacientes (20%). En un estudio previo reportado por Kaplowitz que incluyó 104 niños con datos de pubertad temprana se evidenció progresión rápida de la pubertad solo en un 8.6%, y un comportamiento benigno, con evolución lenta de la pubertad en un 78% de las pacientes valoradas (22). En otro estudio realizado por Pasquino y cols, se reportó progresión hacia pubertad precoz en el 14% de las pacientes y no progresión en el 86% (23).

Se ha presentado una reducción en el tiempo de presentación de la pubertad, atribuido entre otras cosas a un mejor acceso a los alimentos y mejor estado de salud, esto ha coincidido además con mayor incidencia de obesidad y sobrepeso (24). Kirsten et al (25) demostraron que las niñas con aumento de la grasa corporal, IMC elevados y aumento en la circunferencia abdominal a la edad de 5 años, presentan un riesgo mayor de desarrollo de la pubertad antes de los nueve años. De estas mismas pacientes que fueron clasificadas como pubertades tempranas el 59% manifestaba sobrepeso y el 30% obesidad a la edad de 9 años.

De nuestro grupo, las pacientes que manifestaron progresión rápida de la pubertad habían presentado índices de masa corporal más elevados que las niñas con progresión lenta, lo cual se ve reflejado por la incidencia de obesidad que fue significativamente más importante en el grupo de progresión rápida.

Ibáñez et al. han reportado una alta prevalencia de trastornos relacionados con resistencia a la insulina en etapas postpuberales en niñas con antecedente de adrenarquia prematura. Llama la atención que si bien nuestras pacientes no manifestaban datos de hiperandrogenismo, sino de hiperestrogenismo, es factible que un mecanismo fisiopatogenico semejante pudiera estarse manifestando. La adrenarquia prematura secundaria al hiperinsulinismo descrito en pacientes prepubes obesas o con sobrepeso, induce hiperandrogenemia, de tal manera que teóricamente estas pacientes podrían desarrollar pubertad precoz verdadera al sensibilizarse prematuramente.

Así mismo las niñas con mayor peso, IMC, y relación cintura cadera, así como talla más alta el inicio de la pubertad se fue mas temprano, esto pudiendo ser explicado por factores genéticos; el aumento de la grasa corporal y el temprano desarrollo de la pubertad reflejen un acelerado crecimiento en etapas tempranas del desarrollo; una excesiva producción de estrógenos por la gran cantidad de tejido graso ya que se ha reportado que la acumulación de grasa central posee una fuerte influencia sobre los niveles de estradiol; por ultimo la obesidad esta asociada con mayores concentraciones de leptina, la que puede tener un efecto permisivo o directo en el desarrollo de la pubertad en el sexo femenino (25). Encontramos en nuestro estudio que las pacientes que presentaron progresión rápida de la pubertad, el 66.6%

presentaba obesidad, así como IMC significativamente mas elevados así como % grasa corporal mas elevados, lo que coincide con las publicaciones antes señaladas.

Mac Mahon reporto como edad media para la aparición de la menarca los 12.8^a, así mismo en 1985 Tanner y Davies reportaron una edad promedio para la menarca de 12.7 a. en la ultima encuesta de la NHANES III en niñas norteamericanas se reporto una edad promedio para las niñas blanca de 12.5 a. Taylor et al publicaron un estudio que incluyo 32 pacientes con inicio de los cambios puberales en edades comprendidas entre los 7.5 y 8.5 años encontrando un promedio de edad para el inicio de la menarca de 10.9 ± 1.0 años (26). En nuestro estudio encontramos que 5 pacientes habían presentaron la menarca con un promedio de edad al momento de la presentación de 8.6a (7.1-10.6^a), con unos antecedentes de menarca materna en promedio a los 11.4 años. Lo que nos sugiere que estas pacientes con pubertad prematura están presentando la menarca muy tempranamente en comparación con los datos reportados y los parámetros hasta ahora establecidos para la presentación de la menarca, por lo que habrá que esperar la evolución de la talla de estas al final de la pubertad, ya que además cuatro de esta 5 pacientes presentan edad ósea y velocidad de crecimiento acelerado. La talla en cuatro de las pacientes se encuentra sobre la percentil 90; Taylor y Francis reportaron talla en la adultez similar en pacientes con pubertad temprana y pacientes que presentaron la pubertad mas tardíamente (26); nosotros todavía no podemos establecer la talla final de nuestra población debido a que no se ha completado el seguimiento y las pacientes no han alcanzado su talla definitiva.

Es importante hacer notar que el 83.3% de las pacientes que progreso hacia la pubertad de forma acelerada, presentaban diferentes grados de hirsutismo, lo que aunado a el hecho de que estas pacientes presentan además cifras mayores de insulina, IMC y % grasa corporal mas elevados, son muy propensas ha desarrollar en el futuro resistencia a la insulina y síndrome de ovario poliquistico.

CONCLUSIONES

- 1- El 40% de las pacientes estudiadas presento progresión rápida hacia la pubertad en un periodo de seguimiento de 3 años.
- 2- La edad de inicio de los cambios puberales en nuestra población se encontraba entre 6.4 años (3.6-7.6a).
- 3- La talla promedio en la actualidad de las pacientes se encuentra en percentil 59.3 ± 27.3 , el 46.6% de las pacientes mantienen una velocidad de crecimiento acelerada. Solo una paciente ya detuvo su crecimiento superando su talla final la pronosticada por la talla diana familiar.
- 4- Las pacientes que presentaron mayores valores de peso, IMC, % grasa, obesidad central al realizar una valoración retrospectiva de los mismos en los datos basales del estudio, fueron las pacientes que presentaron una progresión rápida hacia la pubertad.
- 5- Los niveles de insulina tanto basal como postestímulo y HOMA fueron mayores en los pacientes que progresaron rápido hacia la pubertad.
- 6- Se observaron niveles más altos del pico de LH y E2 a las 24 horas, así como del volumen ovárico y diámetro antero posterior del útero mayor en el grupo de las pacientes con progresión rápida, al realizar un análisis retrospectivo de las características iniciales.
- 7- El 33.3% de las pacientes iniciaron ciclos menstruales La edad promedio de la menarca en estas pacientes fue de 8.6 años. De estas pacientes 3 pacientes (60%) presentaban obesidad.
- 8- El 83.3% de las pacientes que han progresado presentan diferentes grados de hirsutismo.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

ANEXOS

ANEXO 1

VELOCIDAD DE CRECIMIENTO SEGÚN LA EDAD CRONOLÓGICA.

EDAD (AÑOS)	VELOCIDAD DE CRECIMIENTO (CM/AÑOS)
RN - 1er año	> 25
1 - 2	5.5 - 11.5
5 - 9	4 - 7
Pubertad	7 - 12

ANEXO 2

MÁXIMAS DESVIACIONES NORMALES TOLERADAS EN LA APARICIÓN DE LOS NÚCLEOS DE OSIFICACIÓN.

NIÑAS (AÑOS)	VARIACION (MESES)	EDAD	OSEA
0 - 1	± 3		
1 - 3	± 6		
3 - 6	± 9		
6 - 12	± 12		
12 - 20	± 24		

ANEXO 3.

ESTADIOS DEL DESARROLLO SEGÚN TANNER.

DESARROLLO MAMARIO

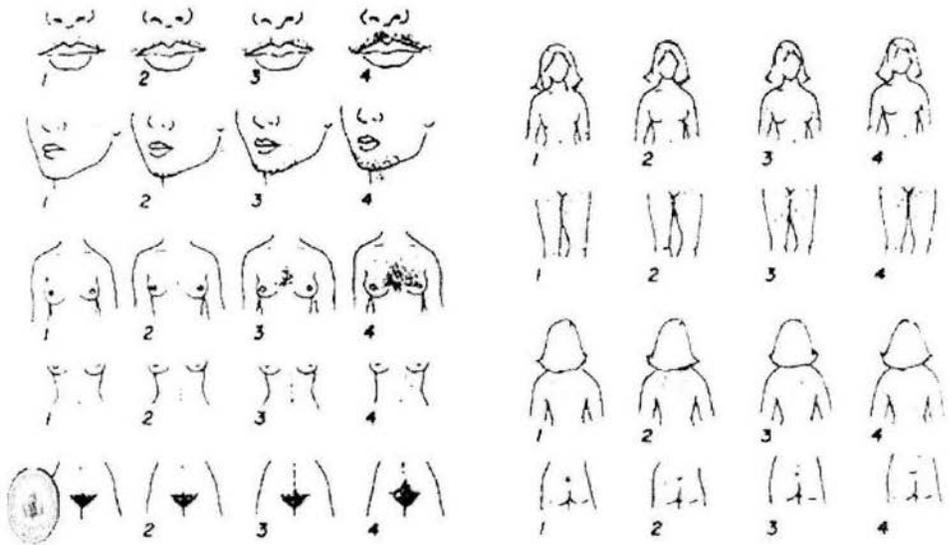
ESTADIO TANNER	CARACTERÍSTICAS.
I	Ningún desarrollo.
II	Mama diámetro \leq areola.
III	Mama > areola. Velocidad pico de crecimiento. Menarca.
IV	Proyección de la areola formando una elevación por encima de la mama.
V	Adulto (progresión del pezón).

DESARROLLO VELLO PUBICO

ESTADIO TANNER	CARACTERÍSTICAS.
I.	Ningún desarrollo.
II.	Ligeramente pigmentados, rectos sobre los labios
III.	Grueso, escaso y rizado.
IV.	Características de adulto ubicado solo en el monte.
V.	Adulto se extiende hacia los muslos

ANEXO 4

ESCALA DE FERRIMAN PARA VALORACION DE HIRSUTISMO.



Cuadro 1. Datos demográficos de las pacientes con pubertad temprana

	Pacientes 2002	Pacientes 2005	Significancia estadística
Edad (años) Medias ± DE Rangos	6.9 ± 8.3 6.0- 8.3	9.0 ±1.4 6-11	
Pc Peso Medias ± DE Rangos	51.0± 31.7 3-97	56.6±32.1 10-97	
Pc Talla Medias ± DE Rangos	54.2±36.9 10-146	59.3±27.3 10-97	
Indice C/C Medias ± DE Rangos	0.83±0.05 0.7-0.9	0.87±0.6 0.74-1.0	P=0.019
% GC Medias ± DE Rangos	20.65±7.54 3-37	21.6±6.0 9-29	
IMC	50	55±33.9	

Cuadro 2. Características de exploración física de las pacientes con pubertad temprana.

	Pacientes 2002	Pacientes 2005	Significancia estadística
Mama derecha (cm) Medias \pm DE Rangos	1.9 \pm 1.3 0-5	5.1 \pm 3.8 0-12	P=0.009
Mama izquierda (cm) Medias \pm DE Rangos	2 \pm 1.2 0-5	5.1 \pm 3.6 0-12	P=0.007
Tanner pubico (n) I II III IV	12 3 0 0	7 3 4 1	
Tanner mamario(n) I II III	0 15 0	3 5 7	
% IE Medias \pm DE Rangos	30.4 \pm 22.5 0-67	51.8 \pm 18.0 21-77	P=0.016

Cuadro 3. Marcadores Metabólicos.

	Pacientes 2002	Pacientes 2005	Significancia estadística.
Glucosa B (mg/dl) Medias \pm DE Rangos	78.8 \pm 7.0 65-90	81.4 \pm 6.4 68-93	
Glucosa 2hrs (mg/dl) Medias \pm DE Rangos	78.0 \pm 22.1 9-103	83.0 \pm 13.2 64-106	
Insulina basal (μ U/ml) Medias \pm DE Rangos	5.9 \pm 6.7 0-27	8.6 \pm 5.8 3.6-26.9	
Insulina 2hrs (μ U/ml) Medias \pm DE Rangos	13.4 \pm 18.3 2-74.3	31.3 \pm 22.3 6.3-76.3	
HOMA n			
<2	14	12	
>2	1	3	

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFIA

1. Emans SJ, Laufer MR, Goldstein DP. Ginecología en pediatría y la adolescencia. Cuarta edición. Mc Graw-Hill Interamericana. 2001: 81-106.
2. Marshall WA, Tanner JM. Variation in the pattern of pubertal changes in girls. Arch Dis Child 1969; 44; 291-303.
3. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, et al. Secondary characteristics and Menses in young girls seen in office practice. Pediatrics 1997; 99; 505-512.
4. Mandola P, Buck GM. Ethnic differences in the presence of secondary sex characteristics and menarche among US girls. The third National health and nutrition examination survey 1988-1994. pediatrics 2002;110; 752-757.
5. Parent AS, Teilmann G, Juul A, et al. The Timing of Normal Puberty and the Age Limits of Sexual Precocity: Variations around the World, Secular Trends, and Changes after Migration. Endocrin Rev 2003;24;668-693.
6. Chalumeau M, et al. Selecting girls with precocious puberty for brain imaging: validation of European evidence based diagnosis rule. J Pediatr 2003; 143; 445-50.
7. Roche AF, Wellens R, Attie KM, et al. The timing of sexual maturation in a group of US white youths. J.Pediatr Endocrinol. Metab 1995; 8; 11-18.
8. Vries L, et al. Familial Central Precocious Puberty Suggests Autosomal Dominant Inheritance. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89;1793-1800.

9. Klotz DM, Beckman BS, Hill SM, et al. Identification of Environmental Chemicals with Estrogenic Activity using a combination of in vitro Assays. *Environ Health Perspect*. 1996;104: 1084-1089.
10. Kaplowitz P. Clinical characteristics of 104 children referred for evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3644–3650.
11. Remer T, Manz F. Role of nutritional Status in the Regulation of Adrenarche. *J. Clin Endocrinol Metab* 1999; 84; 3936-3944.
12. Terasawa EI, Fernandez DL. Neurobiological Mechanisms of the onset of puberty in primates. *Endocrinol Rev*. 2001; 22; 111-151.
13. Remer T, Manz F. Role of nutritional Status in the Regulation of Adrenarche. *J. Clin Endocrinol Metab* 1999;84; 3936-3944.
14. Palmert MR, Boepple PA. Variation in the Timing of Puberty: clinical spectrum and genetic Investigation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86; 2364-2368.
15. Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson BO, et al. Interaction of estrogenic chemicals and Phitoestrogens with estrogen Receptor β . *Endocrinology* 2003; 179;4252-4263
16. Klotz DM, Beckman BS, et al. Identification of Environmental Chemicals with Estrogenic Activity using a Combination of in vitro Assays. *Environ Health Perspect* 1996; 104: 1084-1089.
17. Teilmann G Putative effects of endocrine disrupters on pubertal development in the human. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* - 01-MAR-2002; 16(1): 105-21

18. Remert T. Adrenarche and nutritional Status. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13; 1253-1255.
19. Heder S, Partsch C, Peter M. Serum Leptin Levels in Patients with Progressive Central Precocious Puberty. *Pediatr Res* 1999; 46; 71-75.
20. Lazar L, Rivka K, et al. Early Polycystic Ovary-Like Syndrome in Girls With Central Precocious Puberty and Exaggerated Adrenal Response. *Eur J Endocrinol* 1995; 133; 403-406.
21. Moran A, Jacob D. Insulin resistance in the puberty. *Diabetes* 1999; 48.
22. Kaplowitz P. Clinical Characteristics of 104 children's referred for evaluation of Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89; 3641-3650.
23. Pazquino AN, Pucarelli I, et al. Progression of premature thelarche to central precocious puberty. *J Pediatr* 1995; 126; 11-14.
24. Mark R. Palmert, Boepple A. Variation in the Timing of Puberty: Clinical Spectrum and Genetic Investigation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86; 2364-2368.
25. Krahnstever K, et al. Percent Body Fat at Age 5 Predicts Earlier Pubertal Development among Girls at age 9. *Pediatr* 2003; 111; 815-821.
26. Taylor H. et al. Onset of puberty at eight years of age in girls determines a specific tempo of puberty but does not affect adult height. *Acta Paediatrica* 2004;93; 874-879.