



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

“Ecografía pélvica como herramienta diagnóstica complementaria en la diferenciación pubertad precoz y variantes normales de pubertad en niñas de 1 a 8 años atendidas en el servicio de endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría en los últimos 10 años”

TESIS PROFESIONAL

Que para obtener el título de:

ENDOCRINÓLOGA

Presenta:

Itzel Díaz Mendoza

DIRECTOR DE TESIS:

Dra. Sletza Lissette Arguinzoniz Valenzuela

ASESORES METODOLÓGICOS:

Ciudad de México, 2021



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.


"ECOGRAFÍA PÉLVICA COMO HERRAMIENTA DIAGNÓSTICA COMPLEMENTARIA EN LA
DIFERENCIACIÓN PUBERTAD PRECOZ Y VARIANTES NORMALES DE PUBERTAD EN
NIÑAS DE 1 A 8 AÑOS ATENDIDAS EN EL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA DEL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRÍA EN LOS ÚLTIMOS 10 AÑOS"



DR. JOSÉ M. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA. LISSETTE ARGUINZONIZ VALENZUELA
TUTOR DE TESIS

ÍNDICE

	PÁGINA
1. Marco teórico	4
1.1. Definición	4
1.2. Fisiología	4
1.3. Cambios hormonales del eje reproductivo masculino en la infancia y la pubertad	9
1.4. Cambios hormonales del eje reproductivo femenino en la infancia y la pubertad	12
1.5. Pubertad precoz	14
1.5.1. Epidemiología	15
1.5.2. Etiologías y mecanismos subyacentes al desarrollo sexual prematuro	16
1.5.3. Pubertad precoz central	17
1.6. Variantes normales de la pubertad	18
1.6.1. Telarquia prematura	19
1.6.2. Pubarca prematura	20
1.7. Aspectos psicosociales	20
1.8. Evaluación de un paciente con maduración sexual temprana	21
1.8.1. Diagnóstico clínico	21
1.8.2. Diagnóstico de laboratorio	22
1.1.1. Estudios de imagen en el abordaje de la pubertad precoz	23
1.9. Ultrasonido como herramienta para el diagnóstico diferencial	23
1.10. Tratamiento	28
2. Planteamiento del problema	29
3. Preguntas de investigación	29
4. Justificación	29
5. Objetivos	29
5.1. Objetivo general	29

5.2. Objetivos específicos	30
6. Material y métodos	30
6.1. Tipo de estudio	30
6.2. Universo de estudio	30
6.3. Criterios de inclusión	30
6.4. Criterios de exclusión	30
6.5. Variables	31
7. Tamaño de la muestra	31
8. Cronograma de actividades	34
9. Análisis descriptivo	35
10. Resultados	35
11. Discusión	37
12. Referencias bibliográficas	39

ECOGRAFÍA PÉLVICA COMO HERRAMIENTA DIAGNÓSTICA COMPLEMENTARIA EN LA DIFERENCIACIÓN PUBERTAD PRECOZ Y VARIANTES NORMALES DE PUBERTAD EN NIÑAS DE 1 A 8 AÑOS ATENDIDAS EN EL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA EN LOS ÚLTIMOS 10 AÑOS.

Díaz Mendoza, I. *; Arguinzoniz Valenzuela, SL. **.

* Residente de Quinto Año Endocrinología INP.

**Médico Adscrito Endocrinología INP.

1. ANTECEDENTES

1.1. DEFINICIÓN

La pubertad es el proceso de maduración que ocurre durante la adolescencia e incluye la adquisición de características sexuales secundarias, la maduración rápida de los huesos y la aceleración del crecimiento¹.

La adolescencia a veces se considera un término sinónimo, pero implica más una maduración psicosocial que viene con la pubertad. La edad media de aparición de los primeros signos de la pubertad entre las niñas es de alrededor de 10.5 años (rango 8-13 años), mientras que entre los niños es de alrededor de 11.5 años (rango 9-14 años)².

1.2. FISIOLOGÍA DE LA PUBERTAD

El diagnóstico de pubertad anormal requiere una buena comprensión del desarrollo puberal normal y su curso temporal, incluidas las variaciones que afectan al 30-50% de las niñas³.

El inicio de la pubertad tanto en niñas como en niños parece estar ocurriendo antes en todo el mundo en comparación con lo informado en la literatura previamente. Varios factores, como el aumento del IMC y la masa grasa, han sido implicados en la causa de este inicio puberal más temprano².

La hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) es la hormona principal del sistema endocrino reproductivo, que controla en gran medida la secreción de la hormona luteinizante (LH) y la hormona estimulante del folículo (FSH) de las células gonadotrópicas de la hipófisis. Un aumento en la secreción pulsátil de GnRH del hipotálamo que lleva a la secreción pulsátil de LH y FSH en la pituitaria anterior se considera un evento hormonal crítico en la pubertad. Estas dos gonadotropinas estimulan aún más el crecimiento gonadal, la esteroidogénesis y la gametogénesis, culminando en el desarrollo de características sexuales secundarias y finalmente en la fertilidad. (Fig.1)^{2,4}.

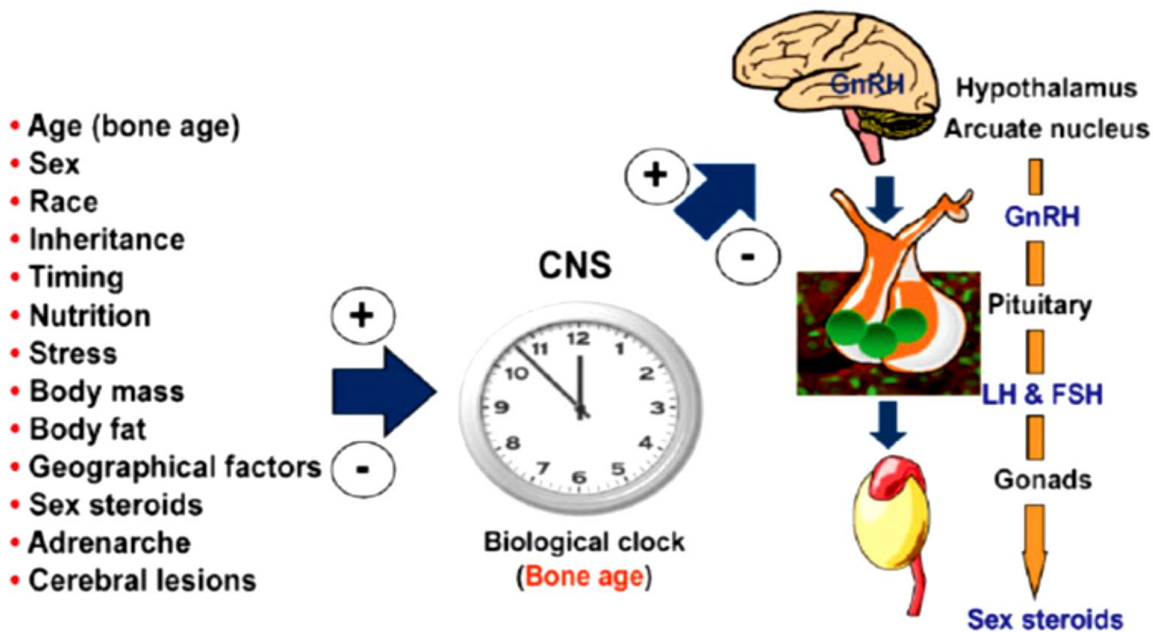


Figura 1. Múltiples factores implicados en el inicio de la pubertad. (Tomado de Bradley et al., 2020)

Se han implicado varios mecanismos en el inicio de la pubertad. El proceso parece sufrir una regulación neuropéptica, genética, metabólica y ambiental².

El inicio de la pubertad está determinado por la heredabilidad familiar o genética, y factores neuroendocrinos y puede ser modulado por la salud general, la adecuación nutricional, el ejercicio y los químicos ambientales. La activación neuroendocrina o reactivación del eje hipotálamo pituitario-ovárico es esencial para la finalización de la pubertad y está regulada por una compleja red de genes, neurotransmisores e interacciones neuronales gliales dentro del hipotálamo³ (Figura 2).

1.2.1. REGULACIÓN NEUROPÉPTIDA DE LA PUBERTAD

Un aumento sostenido en la liberación pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) del hipotálamo es un evento final esencial que define el inicio de la pubertad. Esto depende de cambios coordinados en la comunicación transináptica y glial-neuronal, que consisten en activar las entradas excitadoras neuronales y gliales a la red neuronal GnRH y la pérdida del tono inhibitorio transináptico².

KiSS1, ubicado en el cromosoma 1q32.1, codifica el péptido kisspeptina, que actúa a través de su receptor, codificado por el gen KISS1R (también conocido como GPR54) ubicado en 19p13.3. La señalización de KISS1 a través de KISS1R en el hipotálamo contribuye al resurgimiento puberal de la liberación pulsátil de GnRH. Otra vía importante en el inicio de la pubertad puede ser la señalización de TAC3. TAC3 se encuentra en el cromosoma 12q13.3, y el gen que codifica su receptor TACR3 en el cromosoma 4q24 y la mutación con pérdida de función en estos genes

se han asociado con hipogonadismo hipogonadotrópico. Las neuronas GABAérgicas y opiatergicas proporcionan control inhibitor transináptico al sistema (Fig. 3)².

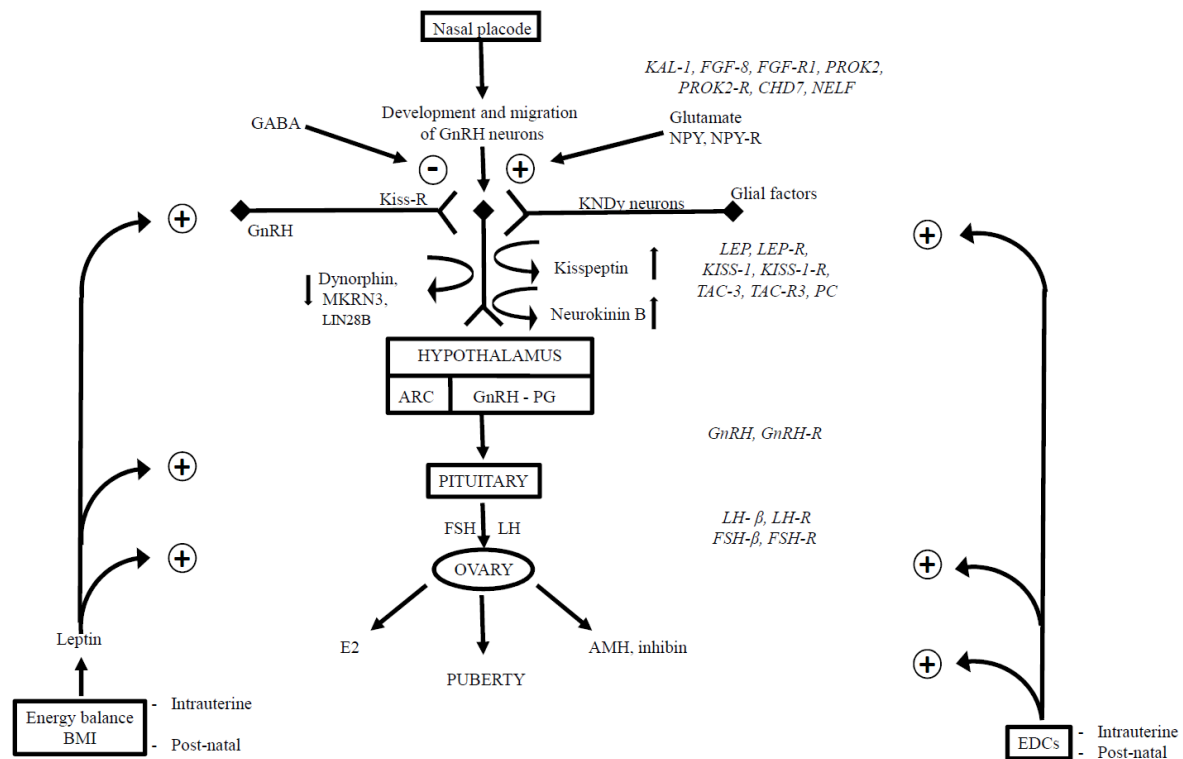


Figura 2. Factores implicados en el inicio de la pubertad. (Tomado de: Sultán C, et al. Disorders of puberty. 2018).

En la pubertad, el efecto estimulante de la neuroquinina b aumenta, mientras que se bloquea la inhibición de la dinorfina A. Esto da como resultado un aumento en la secreción de GnRH. Varios estudios han detectado mutaciones de pérdida de función en Kiss-R en pacientes con hipogonadismo hipogonadotrofo idiopático, lo que sugiere que este receptor es un regulador de la secreción de GnRH después de su activación por la unión de kisspeptina³.

Recientemente, Abreu et al. detectaron mutaciones en el gen de la proteína 3 del dedo anular makorina (MKRN3) en familias con pubertad precoz central (CPP). La función de MKRN3, es inhibir la secreción pulsátil de GnRH al inicio de la pubertad. Se demostró que MKRN3 tiene un efecto inhibitor sobre la liberación de GnRH y, por lo tanto, se considera un factor clave en el inicio de la pubertad⁵.

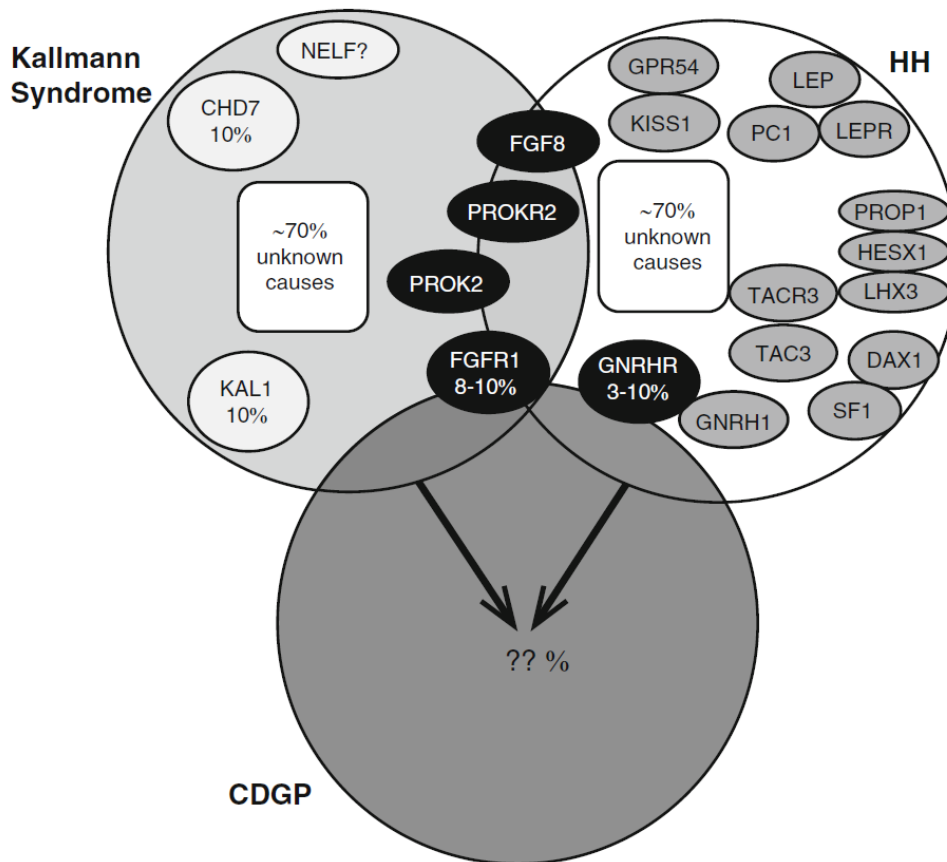


Figura 3. Diferentes genes implicados en los trastornos de la pubertad. (Tomado de: Kumanov P. Physiology and abnormalities. Springer; 2016)

Además, el factor de transcripción tiroideo 1 (TTF-1) y los transportadores de cationes orgánicos 2 (OCT-2), que aumentan en la pubertad, son factores de transcripción que también parecen modular la secreción de GnRH en la pubertad. En resumen, el inicio de la pubertad parece integrar diversos genes y señales hormonales, moduladas por señales periféricas³.

1.2.2. FACTORES GENÉTICOS QUE REGULAN LA PUBERTAD

La alta correlación del inicio de la pubertad observada dentro de los grupos raciales/étnicos, dentro de las familias y entre gemelos monocigóticos en comparación con gemelos dicigóticos, proporciona evidencia de la regulación genética del momento puberal. Estos datos sugieren que 50 a 80% de la variación en el momento de la pubertad está determinada por factores genéticos^{2,4}.

1.2.3. CONTROL METABÓLICO DE LA PUBERTAD

Tanto el crecimiento como la reproducción consumen altos niveles de energía, requiriendo reservas de energía adecuadas para afrontar estas funciones fisiológicas. El estado de las reservas de energía del cuerpo es un determinante clave para el inicio de la pubertad².

El inicio de la pubertad en las niñas es muy sensible al estado nutricional y las reservas de energía, y esta información metabólica se transmite a las neuronas GnRH. De hecho, la obesidad durante la niñez puede provocar telarquia prematura o inicio temprano de la pubertad. La activación central de las neuronas GnRH por la leptina se ha considerado un mecanismo causal³.

La leptina es una hormona derivada de los adipocitos y su síntesis está directamente relacionada con la cantidad de grasa corporal. Así, participa en el control de la homeostasis energética y modula varios sistemas neuroendocrinos, incluido el eje hipotálamo pituitaria gonadal (HPG). La leptina es la principal señal periférica que proporciona información sobre las reservas de energía del organismo a los circuitos hipotalámicos encargados de controlar la homeostasis energética, comunicando así esta información al eje HPG^{2,5}.

La grelina es una hormona derivada del intestino, cuya función como secretagogo de la hormona del crecimiento está bien descrita. La grelina desempeña un papel en el envío de información sobre la disponibilidad de energía en el cuerpo al SNC y existe una relación inversa entre la activación del eje HPG y los niveles de grelina^{2,5}.

1.2.4 CAMBIOS NORMALES DURANTE LA PUBERTAD

La velocidad de crecimiento lineal es de unos 5 cm por año desde los cuatro años de edad hasta la pubertad con un nadir antes del brote de crecimiento puberal⁶.

Las niñas alcanzan la velocidad máxima de estatura durante las clasificaciones de madurez sexual 2 y 3 (media: 8.3 cm por año, 11 o 12 años de edad) y los niños durante las clasificaciones de madurez sexual 3 y 4 (media: 9.5 cm por año, 13 o 14 años de edad). En promedio, las niñas completan el crecimiento lineal a los 15 años y los niños a los 17 años. Después de la menarquia, las niñas crecen una media de 7 cm⁶.

La pubertad normal en las niñas suele comenzar con telarquia, seguida unos meses después por la pubarquia. La pubarquia suele estar causada por la secreción de andrógenos suprarrenales, cuyo inicio se denomina adrenarquia. En los niños, el primer signo del desarrollo puberal suele ser el agrandamiento testicular. En ambos sexos, sin embargo, el vello púbico puede ser la primera manifestación de la pubertad. El término "gonadarca" se usa a menudo para indicar el inicio de la producción de hormonas sexuales a partir del ovario o testículo. Durante los años siguientes, estos cambios de maduración progresan y, en las niñas, la menarquia suele ocurrir durante el desarrollo mamario de la etapa IV de Tanner. En los

varones, el volumen testicular aumenta de 1 a 3 ml antes de la pubertad hasta 15 a 25 ml en la edad adulta. En la mayoría de los adolescentes, la maduración se completa cuatro años después de su inicio⁷.

1.3. CAMBIOS HORMONALES DEL EJE REPRODUCTIVO MASCULINO EN LA INFANCIA Y LA PUBERTAD

VIDA FETAL

La diferenciación funcional inicial de las poblaciones de células testiculares endocrinas es independiente de las gonadotropinas hipofisarias. Las células de Sertoli secretan hormona antimülleriana (AMH), responsable de la regresión de los conductos de Müller, y las células de Leydig secretan andrógenos y factor 3 similar a la insulina (INSL3). Los andrógenos impulsan la virilización fetal de los genitales y, junto con INSL3, son necesarios para el descenso de los testículos al escroto².

En el primer trimestre, la gonadotropina predominante es la gonadotropina coriónica humana (hCG) secretada por la placenta. Los núcleos hipotalámicos que secretan la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y el gonadotropo pituitario se diferencian más tarde: la hormona luteinizante (LH) y la hormona estimulante del folículo (FSH) se secretan en el torrente sanguíneo a partir de la 17^a semana fetal. Los niveles de gonadotropina disminuyen en el tercer trimestre².

La hCG placentaria y la LH hipofisaria inducen la secreción de andrógenos en las células de Leydig. Los niveles de testosterona son altos, alcanzan los niveles de los adultos, entre la décima y la vigésima semana fetal, y disminuyen durante el tercer trimestre. La producción basal de AMH es independiente de las gonadotropinas durante toda la vida; sin embargo, la FSH aumenta la secreción testicular de AMH estimulando la multiplicación de células de Sertoli y regulando al alza la expresión de AMH en cada célula de Sertoli. La FSH también induce la secreción de inhibina B por las células de Sertoli; la inhibina B ejerce una retroalimentación negativa sobre la FSH².

RECIÉN NACIDO Y LACTANTE

Los niveles circulantes de gonadotropinas y hormonas testiculares son bajos al nacer. Durante la primera semana de vida, las gonadotropinas aumentan. El aumento de LH impulsa la secreción de testosterona e INSL3. Los niveles máximos de LH, testosterona e INSL3 se alcanzan durante el tercer mes; a partir de entonces, disminuyen a niveles muy bajos o indetectables desde aproximadamente los 6 meses de edad hasta el inicio de la pubertad (Figura 4). Esta activación posnatal del eje hipotalámico-pituitario-gonadal se ha denominado "minipubertad" y se refleja en cambios clínicos sutiles en el varón: la proliferación de células de Sertoli da como resultado un aumento leve del volumen testicular, y la producción de andrógenos en las células de Leydig tiene un efecto trófico en los genitales. Los altos niveles de andrógenos observados durante la vida fetal y el período posnatal no son capaces

de inducir la maduración de las células de Sertoli y la espermatogénesis completa, como lo hacen durante la pubertad, esta falta de efecto de los andrógenos sobre los cordones seminíferos puede explicarse por el hecho de que el receptor de andrógenos no se expresa en las células de Sertoli durante el primer año de vida².

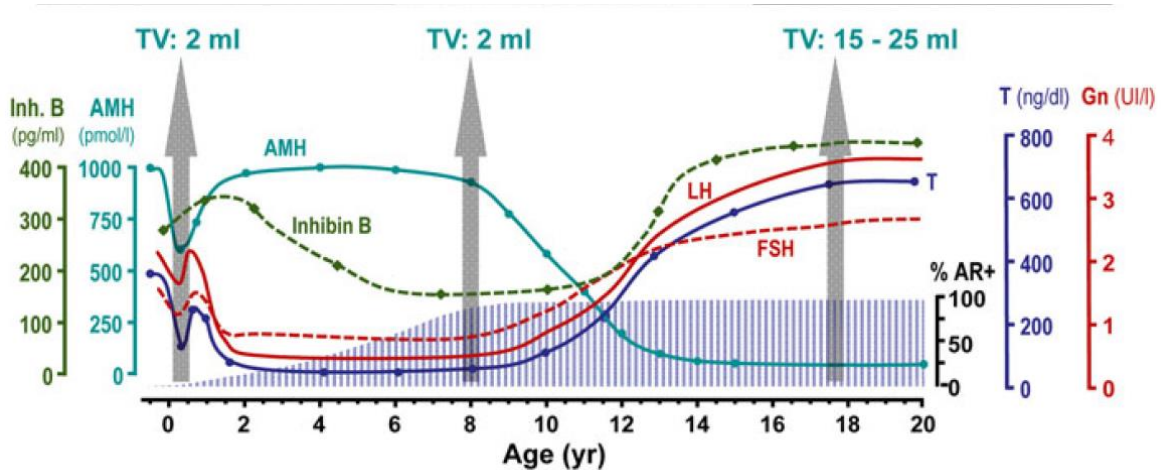


Figura 4. Representación esquemática de la ontogenia de los niveles de hormonas séricas hipofisarias-testiculares desde el nacimiento hasta la pubertad. A los 3 meses (A), las células de Leydig del tejido intersticial secretan testosterona, pero el porcentaje de células de Sertoli positivas para AR es extremadamente bajo o nulo; en consecuencia, la testosterona no inhibe la producción de AMH y la espermatogénesis no progresa hacia la meiosis. A los 8 años (B), casi el 100% de las células de Sertoli expresan el AR, pero el tejido intersticial no tiene células de Leydig maduras y la testosterona es baja; por lo tanto, las células de Sertoli permanecen inmaduras, la AMH es alta y no se produce meiosis. Al final de la pubertad (C), las células de Leydig producen niveles elevados de testosterona, que provocan la maduración de las células de Sertoli AR-positivas, reflejada en la inhibición de la AMH y también en el desarrollo de la espermatogénesis completa. (Tomado de: Kumanov P. Puberty. Physiology and abnormalities. Suiza: Springer; 2016).

Esta activación posnatal del eje hipotalámico-pituitario-gonadal se ha denominado "minipubertad" y se refleja en cambios clínicos sutiles en el varón: la proliferación de células de Sertoli da como resultado un aumento leve del volumen testicular, y la producción de andrógenos en las células de Leydig tiene un efecto trófico en los genitales. Los altos niveles de andrógenos observados durante la vida fetal y el período posnatal no son capaces de inducir la maduración de las células de Sertoli y la espermatogénesis completa, como lo hacen durante la pubertad, esta falta de efecto de los andrógenos sobre los cordones seminíferos puede explicarse por el hecho de que el receptor de andrógenos no se expresa en las células de Sertoli durante el primer año de vida².

INFANCIA

Clásicamente, la infancia se ha descrito como un período de reposo del eje gonadal, sobre la base de niveles séricos bajos de gonadotropina y testosterona. Después del tercer al sexto mes de vida en el hombre, las gonadotropinas, testosterona e

INSL3 son muy bajas en suero, por lo tanto, la evaluación de la función de las células de Leydig durante la infancia mediante determinaciones de testosterona o INSL requiere estimulación con administración exógena de hCG. A pesar de este período de reposo del eje gonadal, las células de Sertoli permanecen activas: secretan niveles elevados de AMH e inhibina B. La AMH sérica y la inhibina B son biomarcadores útiles para estudiar la función testicular durante la "pausa" prepuberal².

PUBERTAD

En los niños, el agrandamiento testicular hasta al menos 4 ml de volumen o 2.5 cm de longitud es el primer signo de pubertad verdadera y ocurre a una edad promedio de 11.5 años (rango: 9.5 a 14 años)⁶.

La pubertad se refiere al período de la vida de 3 a 5 años que se caracteriza por el desarrollo de características sexuales secundarias y la adquisición progresiva de la capacidad reproductiva. En el varón, el hito clínico del inicio de la pubertad es la gonadarquia, es decir, cuando el volumen testicular alcanza los 4 ml (Figura 5)².

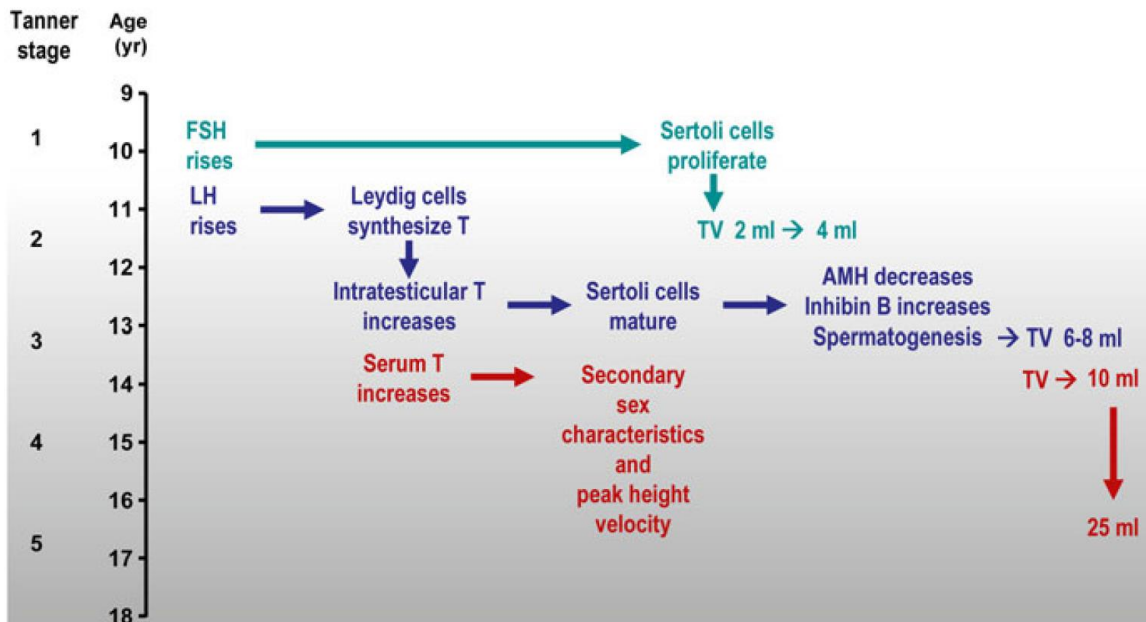


Figura 5. Representación esquemática de los eventos puberales en el eje pituitario-testicular. Los primeros eventos son clínicamente indetectables: cuando el niño está en la etapa 1 de Tanner, los niveles de gonadotropina aumentan, la FSH provoca la proliferación de células de Sertoli y la LH induce la maduración de las células de Leydig. Después de algún tiempo, el aumento en el número de células de Sertoli se refleja en la progresión del volumen testicular (TV) a 4 ml, el hito clínico del inicio de la pubertad. Durante la etapa 2 de Tanner, la concentración de testosterona intratesticular aumenta y provoca la maduración de las células de Sertoli, que se refleja en la regulación a la baja de la AMH, el aumento de la inhibina B y la aparición de la espermatogénesis adulta; el volumen testicular aumenta aún más. En la etapa 3 de Tanner, el aumento de la testosterona sérica se hace evidente y comienzan a desarrollarse características sexuales secundarias. Durante las etapas 4 y 5 de Tanner, se alcanza el volumen testicular completo y las características sexuales secundarias. (Tomado de: Kumanov P. Puberty. Physiology and abnormalities. Suiza: Springer; 2016).

La gonadarquia se produce a una edad media de 11,5 años en los varones; cuando ocurre antes de los 9 años, la pubertad se considera precoz, mientras que se considera pubertad tardía cuando la gonadarquia ocurre entre los 14 y los 18 años².

Al inicio de la pubertad, el aumento de la secreción de FSH por el gonadotropo induce la proliferación de células de Sertoli inmaduras y aumenta el volumen testicular de 2 a 4 ml, clínicamente reflejado en la etapa 2 de Tanner. La LH impulsa la maduración de las células de Leydig, lo que provoca un aumento progresivo de la concentración de andrógenos dentro de los testículos que da como resultado la maduración de las células de Sertoli. En consecuencia, se detiene la proliferación de células de Sertoli, disminuye la producción de AMH y aumenta la secreción de inhibina B. La secreción de INSL3 también aumenta durante la pubertad, pero se vuelve independiente de las gonadotropinas una vez que las células de Leydig adultas se diferencian por completo².

Las células germinales se someten al proceso espermatogénico completo, lo que lleva a la producción de espermatozoides y al aumento manifiesto del volumen de los testículos a 15-25 ml en las etapas 4-5 de Tanner².

1.4. CAMBIOS HORMONALES DEL EJE REPRODUCTIVO FEMENINO EN LA INFANCIA Y LA PUBERTAD

VIDA FETAL

El desarrollo del ovario lleva más tiempo que el del testículo en la vida fetal y no ocurre en ausencia de células germinales. Las ovogonias entran en la meiosis durante la vida fetal. Los ovocitos primarios quedan rodeados por células foliculares aplastadas para formar folículos primordiales, que representan la reserva de ovario folicular inactivo. Progresivamente, las células aplanadas cambian a células cúbicas (granulosas), lo que resulta en la formación de folículos primarios alrededor de las 20 semanas de vida fetal. En la semana 26, los folículos primarios han crecido y producen cantidades bajas de AMH, que no tienen efectos sobre los derivados de Müller porque el receptor de AMH ya no se expresa².

La producción de estrógeno por el ovario durante la vida fetal es mínima, en comparación con la alta producción de estrógeno por la placenta. El desarrollo ovárico hasta el séptimo mes de vida fetal ocurre independientemente de las gonadotropinas fetales. Los niveles de LH y FSH disminuyen hacia el final de la gestación y son bajos a término debido a los altos niveles de estrógenos circulantes².

NACIMIENTO Y LACTANTE

Al nacer, los niveles de gonadotropinas son bajos en las niñas. Las hormonas placentarias se eliminan de la circulación del recién nacido durante los primeros días

posnatales. Al final de la primera semana, los niveles de FSH y LH comienzan a aumentar y alcanzar su punto máximo entre el primer y el sexto mes. (LIBRO).

El pico de gonadotropina posnatal induce el desarrollo folicular ovárico y el aumento de productos de células de la granulosa ovárica, estradiol, inhibina B y AMH. Durante los primeros 2 años, la secreción de FSH predomina en las niñas e induce la maduración de los folículos ováricos. Los niveles de estradiol fluctúan, probablemente reflejando la maduración y atresia de los folículos ováricos, y luego disminuyen durante el segundo año de vida².

INFANCIA

Al final del segundo año de vida, comienza una disminución gradual de la actividad de secreción de GnRH lo que lleva a su relativa inactividad durante la infancia. En consecuencia, la secreción de FSH, LH y estradiol es baja. La secreción de FSH es predominante (alrededor de 10 a 50 veces mayor que la de LH)².

La presencia de niveles séricos medibles de inhibina B y AMH en mujeres durante la infancia refleja gónadas funcionalmente activas. Sin embargo, la ausencia de inhibina A sugiere que los folículos presentes en el ovario no han alcanzado una etapa avanzada de desarrollo antral².

Durante la infancia, los niveles séricos de FSH son insuficientes para mantener el desarrollo folicular completo y un gran número de pequeños folículos en desarrollo se vuelven atrésicos².

En las niñas, el aumento de la secreción de estradiol por los ovarios provoca el desarrollo de los senos a una edad promedio de 10 años (rango: 8 a 12 años). La menarquia suele aparecer 2.5 años después del inicio del desarrollo de los senos, a una edad promedio de 12.5 años (rango: 9 a 15 años)⁶.

PUBERTAD

La gonadarquia sigue a un aumento previo de la amplitud de los pulsos de GnRH y, en consecuencia, de la secreción de LH y FSH, que tiene lugar inicialmente por la noche y luego, a medida que avanza la pubertad, a lo largo del día. El inicio clínico de la pubertad o gonadarquia en las niñas está marcado por el desarrollo de los senos ("telarquia"), que se produce a una edad media de 9,7 años. Cuando la telarquia se presenta antes de los 8 años, la pubertad se considera precoz².

Se observan aumentos progresivos de los niveles séricos de LH, FSH y estradiol durante toda la pubertad. Las concentraciones séricas de LH aumentan de 10 a 50 veces en comparación con la infancia, mientras que las concentraciones de FSH aumentan de dos a tres veces. Como resultado, la relación sérica LH/FSH es aproximadamente 1 en los estadios 4 y 5 de Tanner².

Los niveles de inhibina B aumentan durante las etapas puberales 2 y 3 de Tanner, posiblemente reflejando su producción por los pequeños folículos antrales en

respuesta a la estimulación con gonadotropinas. El incremento progresivo y sostenido de los niveles séricos de inhibina B a lo largo del desarrollo puberal sería la señal que recibe la glándula pituitaria para iniciar un mecanismo de retroalimentación negativa de funcionamiento completo entre inhibina y FSH².

CICLO MENSTRUAL

El primer sangrado menstrual se conoce como menarca y ocurre entre 1,5 y 3 años después de la telarquia. Durante los primeros años posmenárquicos, los ciclos menstruales pueden oscilar entre 21 y 45 días, y predominan los ciclos anovulatorios. Los ciclos menstruales regulares se alcanzan de 3 a 5 años después de la menarquia².

El ciclo menstrual se divide en una "fase folicular" (primer día de sangrado hasta la ovulación) seguida de una "fase lútea". A medida que comienza cada ciclo menstrual, las concentraciones de FSH aumentan sobre las concentraciones de LH y, en consecuencia, se reclutan múltiples folículos antrales pequeños para comenzar el desarrollo preovulatorio. Para el día 8 del ciclo, un folículo se selecciona para ovular debido a su mayor capacidad de respuesta a la FSH y la LH, mientras que los folículos restantes se vuelven atrésicos. El folículo dominante alcanza más de 10 mm de diámetro y sintetiza cada vez más estradiol. Posteriormente, al final de la fase folicular, crece hasta 20 mm de diámetro. Este folículo, conocido como folículo de Graafi, produce un fuerte aumento en los niveles séricos de estradiol que se vuelve suficiente para producir una retroalimentación positiva sobre la secreción de LH hipofisaria. Esto da como resultado el pico de LH a mitad del ciclo, que a su vez provoca la ovulación. Después de la ovulación, durante la fase lútea, las células de la granulosa restantes que no se liberan con el ovocito se luteinizan y se combinan con las células de la teca luteína recién formadas y el estroma circundante en el ovario para formar el cuerpo lúteo, que secreta predominantemente progesterona. Los altos niveles de estradiol y progesterona alcanzados en la fase lútea media reducen la frecuencia del pulso de GnRH, lo que da como resultado un predominio de la secreción de FSH que inicia el siguiente ciclo de desarrollo folicular².

La AMH sérica muestra sólo variaciones mínimas, clínicamente irrelevantes. La inhibina B aumenta principalmente durante la fase folicular, mientras que la inhibina A predomina en la fase lútea².

1.5. PUBERTAD PRECOZ

La pubertad precoz (PP) se define comúnmente como la pubertad que comienza antes de los 8 años en las niñas y los 9 años en los niños. La mayoría de los casos de pubertad precoz en las niñas son idiopáticos y los beneficios de la identificación y el tratamiento tempranos están sujetos a mucho debate. La pubertad precoz en los niños es menos común, pero proporcionalmente es mucho más probable que tenga una causa grave¹.

Se han utilizado varios términos para describir el tipo de PP. En general, se acepta que se debe distinguir clínicamente entre³:

- Pubertad precoz verdadera, también conocida como pubertad precoz completa o central (PPC), y
- Pubertad precoz incompleta, que se refiere a telarquia prematura aislada, pubarquia prematura aislada y menarquia aislada.

Desde el punto de vista fisiopatológico, se suele diferenciar:

- Pubertad precoz central: dependiente de GnRH y
- Pubertad precoz periférico: independiente de GnRH

La pubertad precoz conduce al desarrollo progresivo de características sexuales secundarias, incluido el desarrollo de los senos en las niñas y el agrandamiento testicular en los niños, junto con el desarrollo del vello púbico y una aceleración de la velocidad de crecimiento y la maduración ósea, lo que da como resultado una fusión prematura de las placas de crecimiento, potencialmente responsable del déficit de altura en los adultos. Por lo tanto, es importante el tratamiento oportuno con agonistas de GnRH para suprimir el eje hipotalámico-pituitario-ovárico^{2,8}.

La expresión clínica de la pubertad precoz es polimórfica. Además de la PP central progresiva, con un deterioro progresivo del pronóstico de la talla adulta en ausencia de tratamiento, existen formas de progresión muy lenta que no modifican la talla final prevista².

Aunque la prueba de estimulación con GnRH se considera el “estándar de oro” para diferenciar la PPI de la PPC, y a pesar de su alta especificidad, su sensibilidad es relativamente baja, porque en ocasiones la PPI progresará a PPC en épocas posteriores. Además, hay desacuerdo sobre los criterios de interpretación⁸.

Las mediciones ecográficas pélvicas de la longitud, el ancho, el grosor y el volumen del útero/cuello uterino/ovario aumentan a medida que aumenta la edad cronológica, pero el aumento es lento y pequeño hasta la edad de 8 años⁸.

1.5.1. EPIDEMIOLOGÍA

Los datos de observación de Estados Unidos de América muestran que, a los 7 años, el 10% de las niñas blancas y el 23% de las niñas negras han comenzado la pubertad. En Europa, se cree que aproximadamente el 5% de las niñas comienzan el desarrollo de los senos antes de los 8.5 años. Un estudio danés basado en un registro que utilizó diagnósticos de la CIE-10 estimó la prevalencia de pubertad precoz en un 0.2% para las niñas y <0.05% para los niños. La pubertad más temprana en las niñas puede deberse, al menos en parte, al aumento de las tasas de obesidad infantil¹.

De los casos de pubertad precoz en niñas, el 98% son casos de pubertad precoz de etiología central y el 2% restante corresponden a pubertad precoz periférica. De los casos de pubertad precoz de etiología central el 74.4% son de origen idiopático⁹.

1.5.2. ETIOLOGÍAS Y MECANISMOS SUBYACENTES AL DESARROLLO SEXUAL PREMATURO

Las causas de la pubertad precoz se clasifican en:

- Los resultantes del comienzo temprano de la secreción pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) (pubertad precoz dependiente de gonadotropinas o GDPP) o
- Los relacionados con una mayor producción de esteroides sexuales, independientemente de la GnRH (pubertad precoz independiente de gonadotropinas o GIPP)¹.

La pubertad precoz “idiopática” es la causa más común de GDPP y es más común en niñas que en niños. En los últimos años se ha hecho evidente que muchos casos de pubertad precoz idiopática son de hecho causados por mutaciones genéticas. Este término es usado cuando no se detecta ninguna causa orgánica subyacente^{1,4}.

La proporción de casos idiopáticos en niñas se ha calculado hasta en un 90%. En raras ocasiones, la GDPP puede ser secundaria a tumores o secundaria a lesión o infección del sistema nervioso central. Los niños con pubertad precoz son mucho más propensos a tener una patología identificable^{7,9} (Tabla 1).

TABLA 1. ALGUNAS CAUSAS DE PUBERTAD PRECOZ
<p>PUBERTAD PRECOZ DEPENDIENTE DE GONADOTROPINAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Idiopática: causa más común de pubertad precoz. Contribuyen factores genéticos y ambientales. Puede haber historia familiar de pubertad precoz. • Causas en SNC: tumores que involucren el hipotálamo (Ej. Hamartoma o glioma), malformaciones del hipotálamo, germinomas, alteraciones congénitas cerebrales, infecciones. • Síndromes genéticos: neurofibromatosis tipo 1, síndrome de Sturge-Weber, esclerosis tuberosa.
<p>PUBERTAD PRECOZ INDEPENDIENTE DE GONADOTROPINAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumores virilizantes: tumores de ovario productores de andrógenos, tumores adrenales, tumor testicular de células de Leydig, tumores productores de gonadotropina coriónica humana. • Hiperplasia suprarrenal congénita: el incremento en la producción de andrógenos puede tener efector virilizantes en niños y niñas. • Síndrome de McCune Albright: mosaicismo genético en el que la PP resulta de secreción hormonal autónoma en quistes de ovario. Se asocia a manchas café con leche.
<p>Tomado de: Bradley SH, Lawrence N, Steele C, Mohamed Z. Precocious puberty. BMJ [Internet]. 2020;368(January):1–7.</p>

La pubertad precoz central (PPC), que es mucho más común en niñas que en niños, resulta de la reactivación prematura del eje hipotalámico-pituitario-gonadal y secreción pulsátil de GnRH, con un patrón hormonal similar al de la pubertad normal. El desarrollo sexual prematuro es el resultado de la acción de esteroides sexuales o compuestos con actividad de esteroides sexuales en los órganos diana².

La PPC puede deberse a lesiones hipotalámicas, pero es idiopática en la mayoría de los casos, especialmente en niñas. Estudios recientes han implicado la inactivación de los genes del dedo del anillo de makorin 3 (MKRN3) en la CPP “idiopática”².

La pubertad precoz periférica o independiente de gonadotropinas se debe a la producción de esteroides sexuales por el tejido gonadal o suprarrenal, independientemente de las gonadotropinas que generalmente se suprimen. La pubertad precoz periférica puede deberse a tumores gonadales, suprarrenales o productores de hCG, mutaciones activadoras en la vía gonadotrópica como en el síndrome de McCune-Albright o pubertad precoz familiar limitada a varones y exposición a esteroides sexuales exógenos. La pubertad precoz periférica rara vez puede conducir a la activación de la secreción pulsátil de GnRH y a la pubertad precoz central².

También es importante reconocer que la mayoría de los casos de maduración sexual prematura corresponden a variantes benignas del desarrollo normal que pueden ocurrir durante la niñez. Pueden imitar la pubertad precoz, pero no tienen consecuencias a largo plazo y suelen ser benignas. Esto es particularmente cierto en niñas menores de 2 a 3 años, donde la afección se conoce como telarquia prematura².

1.5.3. PUBERTAD PRECOZ CENTRAL

La pubertad precoz central imita el desarrollo puberal fisiológico. Los niños presentan niveles puberales basales o estimulados de gonadotropinas y esteroides sexuales, aceleración del crecimiento lineal y avance progresivo de la edad ósea (> 2 DE) que resulta en un cierre epifisario prematuro y una estatura final baja si no se tratan. Representa el 80% del número total de pacientes con pubertad precoz y es mucho más frecuente en niñas que en niños. La pubertad precoz central puede ser orgánica o idiopática. Se ha informado que la proporción idiopática a orgánica es de alrededor de 2:1⁴.

Pubertad precoz idiopática: Más del 90% de las niñas y hasta el 25% de los niños con PPC tienen una forma idiopática. Se ha informado de hasta un 27,5% de prevalencia de casos familiares entre 156 pacientes con PPC idiopática, lo que sugiere un papel de los factores genéticos en la patogenia de esta enfermedad. La PPC familiar suele definirse por la existencia de más de un miembro afectado en la generación probando o en el pedigrí. Entre los niños con ICPP familiar, uno de los padres se vio afectado en el 47,8% (la herencia materna frente a la paterna fue de

21 frente a 10 familias y solo en cuatro familias ambos padres se vieron afectados). Finalmente, el análisis de segregación sugirió un patrón de herencia autosómico dominante con penetrancia incompleta dependiente del sexo^{4,10}.

1.5.4. CONSECUENCIAS DE LA PUBERTAD PRECOZ

La maduración sexual prematura progresiva puede tener consecuencias sobre el crecimiento y el desarrollo psicosocial. La velocidad de crecimiento se acelera en comparación con los valores normales para la edad y la edad ósea es avanzada en la mayoría de los casos. La aceleración de la maduración ósea puede provocar una fusión prematura de la placa de crecimiento y una baja estatura. La pérdida de altura debida a la pubertad precoz se correlaciona inversamente con la edad de inicio de la pubertad².

Históricamente en los pacientes no tratados, las alturas medias variaron de 151 a 156 cm en los niños y de 150 a 154 cm en las niñas, lo que corresponde a una pérdida de unos 20 cm en los niños y 12 cm en las niñas en relación con la estatura normal de un adulto².

En la población general, se ha demostrado que el momento de la pubertad precoz se asocia con varios resultados de salud en la vida adulta con mayores riesgos de enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2 tanto en mujeres como en hombres. Varios autores informaron que la menarquia temprana se asoció con un mayor riesgo de obesidad, diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular en la edad adulta. Además, varios estudios señalaron que el momento de la pubertad podría estar relacionado con el riesgo de cáncer de mama más adelante en la vida^{2,4}.

1.6. VARIANTES NORMALES DE LA PUBERTAD

La pubertad incompleta se refiere al desarrollo prematuro y, a menudo, aislado de una característica sexual secundaria: la mama (telarquia prematura) o el vello púbico (pubarquia prematura). Ocasionalmente se observa menarquia aislada. Estas situaciones se observan con frecuencia en la práctica diaria y son difíciles de diagnosticar. La pubertad incompleta generalmente se considera una variante de la pubertad normal, pero puede ser causada por una patología subyacente que debe buscarse o puede ser el único signo actual de una pubertad precoz central que se desarrollará en el futuro³.

Es difícil distinguir entre pubertad precoz central y telarquia prematura en sus primeras etapas. Otro desafío diagnóstico surge del aumento significativo de la prevalencia de obesidad en los últimos años, lo que dificulta la diferenciación entre pubertad precoz central y obesidad con o sin telarquia. Las niñas obesas que presentan pseudotelarquia debido a un aumento de tejido graso también pueden tener avance de la edad ósea, mientras que el avance de la edad ósea y la aceleración del crecimiento pueden estar ausentes en las primeras etapas de la pubertad precoz central. La prueba de estimulación con GnRH se considera el

estándar de oro para el diagnóstico. Sin embargo, a pesar de su alta especificidad, su sensibilidad es baja y los valores de corte de la prueba de GnRH aún son discutibles¹¹.

1.6.1. TELARQUIA PREMATURA

La telarquia prematura es una afección benigna y autolimitada. Es el desarrollo mamario aislado antes de los 8 años. Hay dos picos en la frecuencia de telarquia prematura: el período neonatal, que está marcado por la activación de las gonadotropinas, este pico puede durar 2 o 3 años, y el período prepuberal. La telarquia prematura se diferencia de la pubertad temprana en ausencia de cualquier otro aspecto del desarrollo sexual, generalmente con una falta de escalabilidad del desarrollo mamario y sin una aceleración de la velocidad de la talla o un avance significativo en la maduración ósea (≥ 2 años)³.

La telarquia prematura podría representar un extremo de un continuo desde el desarrollo aislado del seno hasta la pubertad precoz central. Tiende a ser independiente de las gonadotropinas, como sugiere la edad sin cambios de la menarquia. El examen clínico revela que el desarrollo mamario prematuro es bilateral en la mitad de los casos, o menos frecuentemente asimétrico o unilateral. En el 80% de los casos, el volumen de la mama varía entre Tanner mamario 2 y 3 con la mama a menudo sensible y la palpación a veces dolorosa³.

Las posibles causas de la telarquia prematura incluyen un aumento de la actividad ovárica cíclica impulsada por la FSH, un aumento de los estrógenos en la dieta, incluidos los fitoestrógenos, y un aumento de la sensibilidad de las mamas al estrógeno circulante. Existe alguna evidencia de que estas niñas pueden tener un aumento sutil en la secreción de FSH (pero no de LH)¹². A principios de la década de 1970, se observó que los niveles de hormona estimulante del folículo (FSH) en niñas normales durante los dos primeros años de vida eran más altos que los de la pubertad tardía¹³.

En aproximadamente el 10%, el desarrollo de los senos persiste hasta la pubertad, sin efectos adversos sobre la salud, el crecimiento o la fertilidad posteriores¹⁴.

En las formas persistentes o marcadas de telarquia, el estudio hormonal debe limitarse a la prueba de GnRH para confirmar una respuesta de FSH predominante. La progresión se caracteriza por fluctuaciones en el tiempo: remisión espontánea, persistencia y aumento del volumen mamario, lo que debería evocar la posibilidad de inicio puberal. En este caso, la evaluación del tamaño uterino mediante ecografía pélvica puede proporcionar información útil³.

Las ecografías uterinas proporcionan un medio sencillo de comprobar que no hay cambios en el útero. La ecografía pélvica indica que, aunque el volumen ovárico en las niñas con telarquia prematura es similar al de las niñas prepúberes normales de la misma edad, existe una mayor frecuencia de estructura no homogénea,

compatible con el desarrollo folicular. No se requiere exploración ni tratamiento adicionales, y el resultado es la persistencia del desarrollo moderado de los senos (en dos tercios de los casos) o regresión (un tercio de los casos). Sin embargo, el desarrollo mamario prematuro aislado puede preceder al inicio de la pubertad precoz central, que no debe ignorarse si las pacientes desarrollan otros signos puberales y una aceleración de la velocidad de la altura^{2,3}.

1.6.2. PUBARCA PREMATURA

La pubarquia prematura es la aparición de vello púbico antes de los 8 años en las niñas y de los 9 años en los niños. Puede ir acompañado de signos clínicos de hiperandrogenismo: acné, vello axilar, tasa de crecimiento acelerada. Corresponde a la maduración suprarrenal (adrenarquia) y no es un diagnóstico diferencial para la pubertad precoz central. Los posibles diagnósticos diferenciales que deben excluirse sistemáticamente incluyen los tumores suprarrenales y la hiperplasia suprarrenal congénita².

En el 10-20% de los casos, se ha asociado con resistencia a la insulina en niñas obesas. Se considera una condición benigna del desarrollo normal, que ocurre en el 4-10% de las niñas prepúberes. Sin embargo, se deben considerar otras causas de exceso de andrógenos, como³:

- Pubertad precoz
- Defectos enzimáticos de la esteroidogénesis suprarrenal (deficiencia de hiperplasia suprarrenal congénita-21 hidroxilasa de aparición tardía);
- Tumores suprarrenales, que deben descartarse

Se desconoce el mecanismo de aparición de la adrenarquia, aunque se ha considerado la implicación de la leptina, IGF1 y ACTH. Se ha informado que los polimorfismos de los genes del receptor MC-2, CYP19, IGF1 y receptor de andrógenos se asocian con pubarquia prematura en algunos casos³.

Estudios han documentado un mayor riesgo de síndrome de ovario poliquístico y síndrome metabólico en niñas con antecedentes de pubarquia precoz¹⁵.

1.7. ASPECTOS PSICOSOCIALES

Los aspectos psicosociales de la pubertad temprana son la principal preocupación de los pacientes y las familias que buscan ayuda. Los pacientes tienden a ser bastante solitarios, con altas puntuaciones de aislamiento y tendencia a deprimirse. En su mayoría están preocupados por su apariencia, mientras que los padres generalmente están preocupados por la aparición de los períodos. Se sabe poco sobre las consecuencias psicosociales a largo plazo de la pubertad precoz o sobre la integración psicosocial de los pacientes tratados por pubertad precoz².

1.8. EVALUACIÓN DE UN PACIENTE CON MADURACIÓN SEXUAL TEMPRANA

En la evaluación de un niño con maduración puberal temprana, distinguir entre las variantes comunes pubarca temprana o telarquia temprana, y la verdadera pubertad precoz es un paso importante. Los hallazgos que sugieren patología incluyen un ritmo rápido de progresión, desarrollo avanzado, crecimiento lineal rápido, maduración esquelética avanzada y en las niñas, la presencia tanto de senos como de vello púbico. Una vez que se establece la pubertad precoz patológica, el siguiente paso es determinar si el proceso es independiente o dependiente de GnRH⁷.

Los criterios de diagnóstico bioquímico para pubertad precoz central incluyen una concentración de LH en suero de 5 UI/L después de la administración de GnRH o una LH basal de 0.3 UI/L usando ensayos ultrasensibles. En las niñas, un criterio menos utilizado es una relación de pico de LH/pico de FSH superior a 0.66 después de la estimulación con GnRH⁷.

1.8.1. DIAGNÓSTICO CLÍNICO

La pubertad precoz se manifiesta como la aparición progresiva de características sexuales secundarias: desarrollo de los senos, vello púbico y menarquia en las niñas y agrandamiento del volumen testicular y desarrollo del vello púbico y del pene en los niños, junto con una aceleración de la velocidad de altura y la maduración ósea, que con frecuencia es muy avanzada (más de 2 años en relación con la edad cronológica). Sin embargo, un solo signo puede seguir siendo el único durante períodos prolongados².

En el interrogatorio, especificar la edad de inicio y la tasa de progresión de los signos puberales, investigar los parámetros neonatales (edad gestacional, medidas de nacimiento), evidencia que sugiera un posible trastorno del sistema nervioso central (cefalea, alteraciones visuales o signos neurológicos (ataques gelásticos) o deficiencia hipofisaria, como astenia, poliuria, polidipsia, y la existencia de una enfermedad crónica conocida o antecedentes de radioterapia cerebral. La evaluación también incluye la estatura y la edad puberal de los padres y hermanos y los antecedentes familiares de pubertad temprana o avanzada^{1,2}.

El examen físico evalúa la estatura, la velocidad de crecimiento, peso, índice de masa corporal, el estadio puberal (Figura 6), en las niñas la estrogenización de la vulva, las lesiones cutáneas sugestivas de neurofibromatosis o síndrome de McCune-Albright, signos, síntomas o signos de deficiencia de la hipófisis anterior o posterior (baja velocidad de crecimiento, poliuria, polidipsia, fatiga) y el estado neuropsicológico del niño^{1,2}.

Se recomiendan pruebas adicionales en todos los niños con desarrollo puberal precoz, en niñas con estadio mamario precoz de Tanner 3 o superior, y en niñas

con estadio mamario 2 precoz y criterios adicionales, como aumento de la velocidad de crecimiento o síntomas o signos sugestivos de sistema nervioso central disfunción o de pubertad precoz periférica. Estas pruebas incluyen la valoración de la edad ósea (que suele estar avanzada en pacientes con pubertad precoz progresiva), determinaciones hormonales, ecografías pélvicas o testiculares (si se sospecha de pubertad precoz periférica) y resonancia magnética cerebral (RM)².

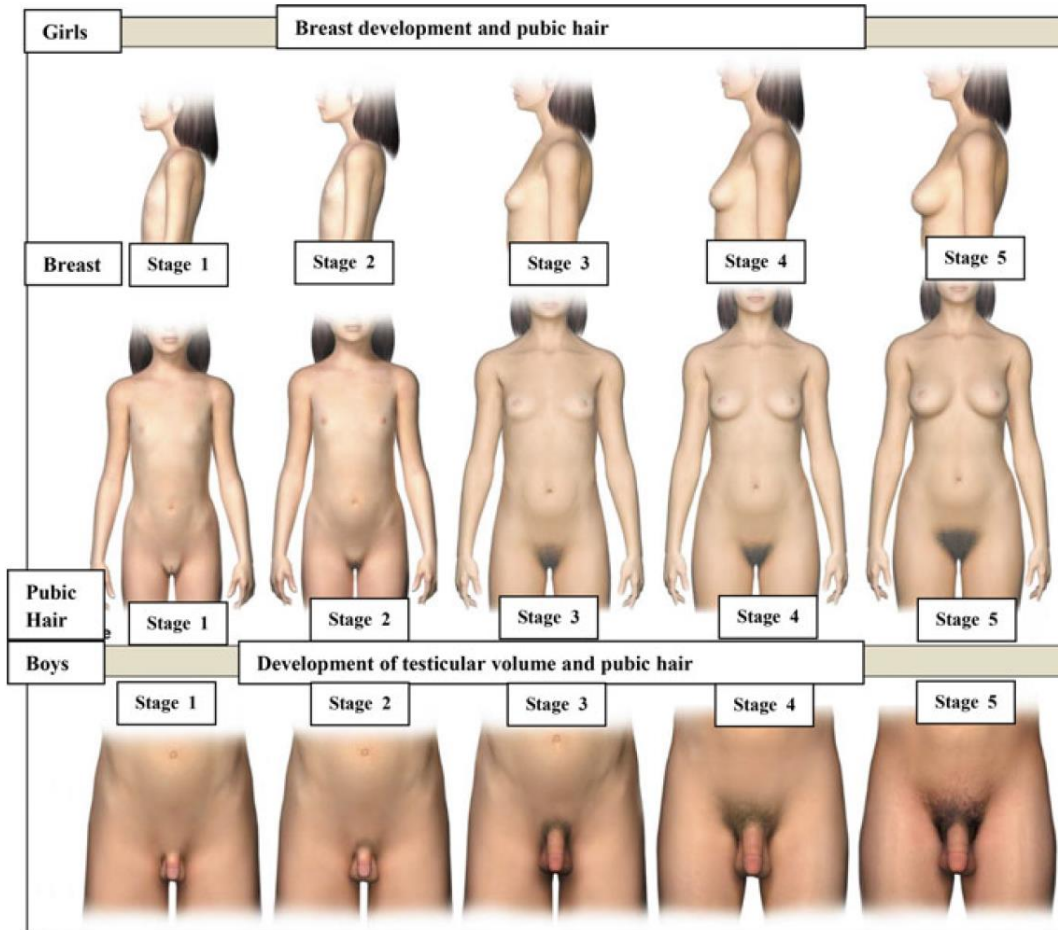


Figura 6. Etapa puberal en función de la etapa de Tanner (Tomado de: Kumanov P, Agarwal A. Puberty. Physiology and abnormalities. Springer; 2016).

1.8.2. DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

El diagnóstico de pubertad precoz central se basa en las concentraciones séricas de gonadotropinas en la pubertad, con la demostración de una activación de la secreción de gonadotropinas. En los niños, la testosterona es un buen marcador de la maduración testicular, siempre que se evalúe con un método sensible. En las niñas, la determinación de estradiol no es informativa, porque la mitad de las niñas

que muestran una pubertad precoz central tienen niveles de estradiol dentro del rango normal de valores en las niñas prepúberes².

Los niveles basales de gonadotropinas son informativos y generalmente son significativamente más altos en niñas con pubertad precoz que en niñas prepúberes. Sin embargo, la concentración sérica basal de LH es mucho más sensible que la concentración basal de FSH y es la clave para el diagnóstico. Las concentraciones de LH prepúberes son $<0,1$ UI/L².

La respuesta a la estimulación con GnRH se considera el estándar de oro para el diagnóstico de pubertad precoz central, sin embargo, tiene varios inconvenientes, como la incomodidad para los pacientes, un procedimiento lento con múltiples muestras, costos relativamente altos y una baja sensibilidad a pesar de la alta especificidad. En casos de pubertad precoz central, la concentración sérica basal de LH suele ser $\geq 0,3$ UI/l y la concentración sérica de LH después de la estimulación es ≥ 5 UI/l. La relación LH/FSH estimulada puede facilitar la distinción entre la pubertad precoz progresiva (con una relación LH/FSH $> 0,66$) y las variantes no progresivas que no requieren tratamiento con agonistas de GnRH^{2,16}.

1.8.3. ESTUDIOS DE IMAGEN EN EL ABORDAJE DE LA PUBERTAD PRECOZ

La ecografía pélvica se puede utilizar para evaluar el grado de impregnación estrogénica de los genitales internos en las niñas, a través de medidas de tamaño y criterios morfológicos. Una longitud uterina ≥ 35 mm es el primer signo de exposición a estrógenos. El engrosamiento endometrial en una ecografía endometrial proporciona una segunda línea de evidencia².

Se debe realizar una ecografía testicular si los testículos difieren en volumen o si se sospecha de pubertad precoz periférica, para facilitar la detección de los tumores de células de Leydig, que generalmente no son palpables².

La resonancia magnética (RM) es parte importante del abordaje de pubertad precoz de etiología central, siendo necesaria para la detección de lesiones hipotalámicas predominantemente en niñas menores de 6 años y en todos los varones con diagnóstico demostrado de pubertad precoz central. La prevalencia de tales lesiones es mayor en los niños (30-80% de los casos) que en las niñas (8-33%) y es mucho menor cuando la pubertad comienza después de los 6 años en las niñas⁴.

ULTRASONIDO COMO HERRAMIENTA PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La ecografía pélvica es un método rápido, preciso y no invasivo para evaluar la pelvis femenina en la infancia y la niñez. Se han publicado varios estudios que proporcionan referencias normales para el tamaño y la morfología uterina y ovárica desde el nacimiento hasta la pubertad, pero solo algunos se basaron en un gran número de observaciones y en el uso de escáneres de ultrasonido en tiempo real. Todos informan un crecimiento leve pero continuo tanto del útero como de los

ovarios durante la niñez, con un marcado aumento en el tamaño de ambos órganos durante y después de la pubertad. Algunos han sugerido que la ecografía pélvica es capaz de diferenciar de manera confiable entre condiciones específicas, como pubertad precoz central, telarquia prematura aislada y adrenergia prematura aislada^{17,18}.

La telarquia y pubarquia prematuras pueden simular una pubertad precoz central y producir dificultades en el diagnóstico. Aunque la prueba de estímulo con GnRH es considerada el estándar de oro para diferenciar pubertad precoz central de las formas de pubertad precoz independientes de GnRH, y aunque tiene una alta especificidad su sensibilidad es baja. Además, no existe acuerdo sobre qué criterios deben aplicarse en su interpretación. Sin embargo, la ecografía pélvica se considera una herramienta no invasiva, rápida y confiable para obtener imágenes de los genitales internos de las niñas. Varios estudios han evaluado el crecimiento del útero y los ovarios durante la niñez, demostrando que un aumento en el volumen uterino y ovárico representa un signo muy temprano y característico de la pubertad precoz central, que aparece antes de los cambios típicos en los patrones de secreción de LH y FSH, como se revela en la prueba de estímulo con GnRH, sin embargo, han mostrado una amplia variación en sus resultados. Además, los investigadores han intentado evaluar el papel de la ecografía pélvica para diferenciar entre niñas normales y niñas con pubertad precoz^{19,20,21}.

Un estudio en 2008 en el que evaluaron las características ecográficas en niñas con pubertad precoz y las compararon con niñas sanas encontraron que en el grupo de edad de 0 a 6 años las pacientes con pubertad precoz tenían un aumento significativo del volumen uterino y el volumen ovárico en comparación con controles normales y tenían aumento significativo de la longitud uterina y el volumen ovárico en comparación con las niñas con telarquia prematura. Con respecto al grupo de edad >6-8 años las pacientes con pubertad precoz central mostraron valores significativamente más altos para todas las mediciones de la ecografía pélvica en comparación con los controles y las niñas con telarquia prematura, mientras que no se observaron diferencias significativas entre las pacientes con pubertad precoz central y las pacientes con pubarquia prematura. Finalmente, todos los parámetros de la ecografía aumentaron significativamente en las niñas con pubertad precoz central en comparación con los controles en el grupo de edad de 8 a 10 años. Reportaron el volumen ovárico como el mejor parámetro para identificar pacientes con pubertad precoz central en los grupos de edad 0-6 y >6-8 años, y el volumen uterino como mejor parámetro para identificar pacientes con pubertad precoz central entre los 8 y 10 años (con un punto de corte de 3.04 cm³ tenía una sensibilidad del 100% y una especificidad del 97.1% para el intervalo de edad 0-6 años, mientras que los puntos de corte de 3.35 cm³ y 4.46 cm³ tenían sensibilidades del 100 y 80.8% y especificidades del 89.5 y 88.5% para los grupos de edad >6-8 y >8-10 años, respectivamente (Figura 7)¹⁹.

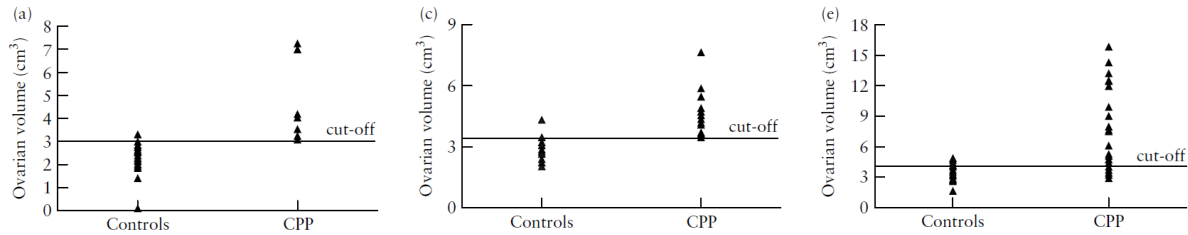


Figura 7. Valores de corte del volumen ovárico (a, c, e) para identificar la pubertad precoz central (PPC) en niñas de 0 a 6 años (a), > 6 a 8 años (c) y >8 a 10 años (e). (Tomado de: Badouraki M, et al. Evaluation of pelvic ultrasonography in the diagnosis and differentiation of various forms of sexual precocity in girls. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 Nov;32(6):819–27)

Además, se reportó la longitud uterina como el mejor parámetro para distinguir entre pacientes con pubertad precoz central y pacientes con telarquia prematura, los puntos de corte de 3.185 y 3.83 cm dieron sensibilidades de 85.7 y 82.4% y especificidades de 91.7 y 90.9% para distinguir pacientes con pubertad precoz central y telarquia prematura de 0 a 6 años y > 6 a 8 años, respectivamente (Figura 8)¹⁹.

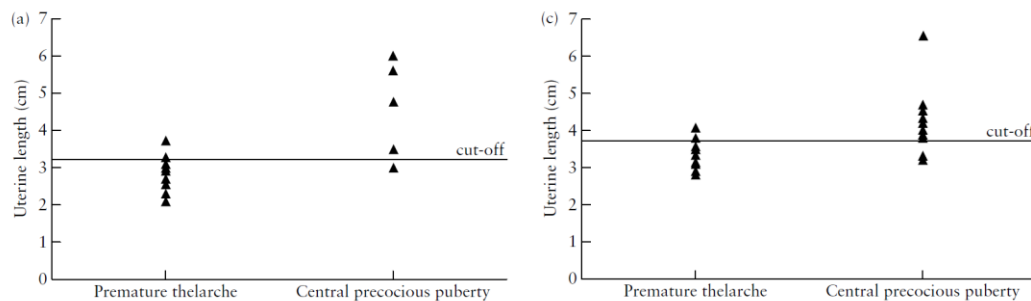


Figura 8. Valores de corte para la longitud uterina (a, c) para distinguir entre pubertad precoz central y telarquia prematura en niñas de 0 a 6 años (a) y >6 –8 años (c). (Tomado de: Badouraki M, et al. Evaluation of pelvic ultrasonography in the diagnosis and differentiation of various forms of sexual precocity in girls. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 Nov;32(6):819–27)

Significativamente más pacientes con pubertad precoz central tenían apariencia de ovario multiquístico y macroquístico que los controles y pacientes con telarquia prematura o pubarquia prematura. Por otro lado, no se observaron diferencias significativas en la morfología ovárica entre controles y pacientes con telarquia prematura y pacientes con pubarquia prematura (Figura 9)¹⁹.

Algunos estudios han propuesto el estudio de la arteria uterina mediante ecografía Doppler espectral como un método útil y objetivo para identificar las etapas del desarrollo de los órganos. El índice de pulsatilidad, que se calcula como (pico sistólico-pico diastólico)/velocidad de flujo promedio en el tiempo, es una expresión de la distensibilidad vascular en la arteria uterina. Esta idea surge de la evidencia

de la importante acción de los estrógenos circulantes en la reducción de las resistencias vasculares y, en consecuencia, los valores de IP. Este mecanismo, junto con la acción indirecta de la LH circulante, que estimula la producción de factores de crecimiento neoangiogénicos, da como resultado un aumento generalizado del flujo sanguíneo uterino que podría ser responsable del aumento de tamaño de los genitales internos que se observa durante la pubertad²².

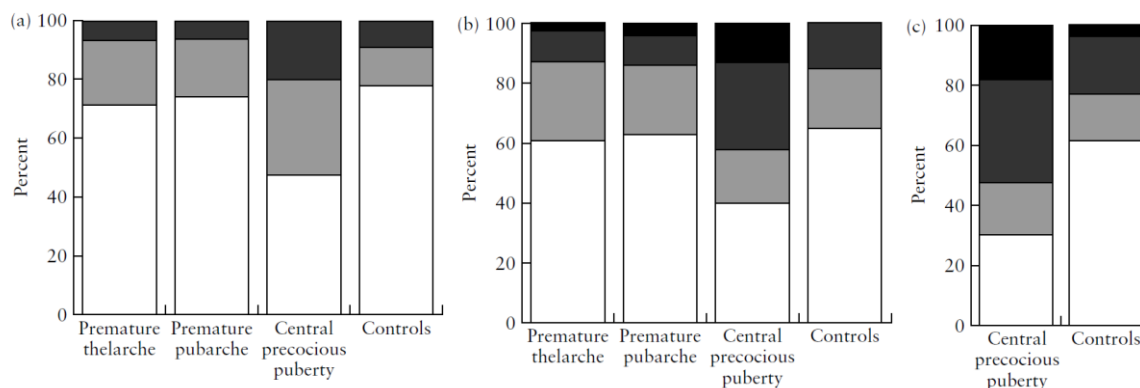


Figura 9. Distribución de diferentes morfologías ováricas en pacientes con telarquia prematura, pubarquia prematura o pubertad precoz central y en controles, en niñas de 0 a 6 años (a), > 6 a 8 años (b) y > 8 a 10 años (c). □ homogéneo; ■ paucicístico; ■ multiquistico; ■ macroquistico. (Tomado de: Badouraki M, et al. Evaluation of pelvic ultrasonography in the diagnosis and differentiation of various forms of sexual precocity in girls. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 Nov;32(6):819–27)

En un estudio realizado en 2019 en 495 niñas con el objetivo de evaluar la utilidad del ultrasonido para el diagnóstico diferencial de pubertad precoz, identificaron en el grupo puberal que el pico de LH y el diámetro uterino longitudinal fueron significativamente más altos que los de las niñas prepúberes, y, por el contrario, los valores de IP fueron significativamente más bajos. Entre los parámetros de la ecografía pélvica, los resultados del diámetro uterino longitudinal indicaron el mejor VPN (89%). El diámetro uterino longitudinal tuvo una precisión del 86%, una sensibilidad del 93%, una especificidad del 75%, un VPN del 89% y un VPP del 84%²².

Aunque las niñas prepúberes y aquellas con telarquia aislada difieren de las niñas con PPC en términos de dimensiones uterinas y ováricas, aún no se han establecido puntos de corte adecuados para discriminar entre estas poblaciones. Además, algunos estudios han reportado valores superpuestos para estas pacientes, lo que ha dificultado el establecimiento de puntos de corte²³.

En un estudio transversal por Herter *et al*, reportaron una correlación positiva entre la edad cronológica y la longitud uterina, el área uterina, el volumen uterino y el volumen ovárico en las niñas prepúberes ($p < 0,001$) (Figura 10)²³.

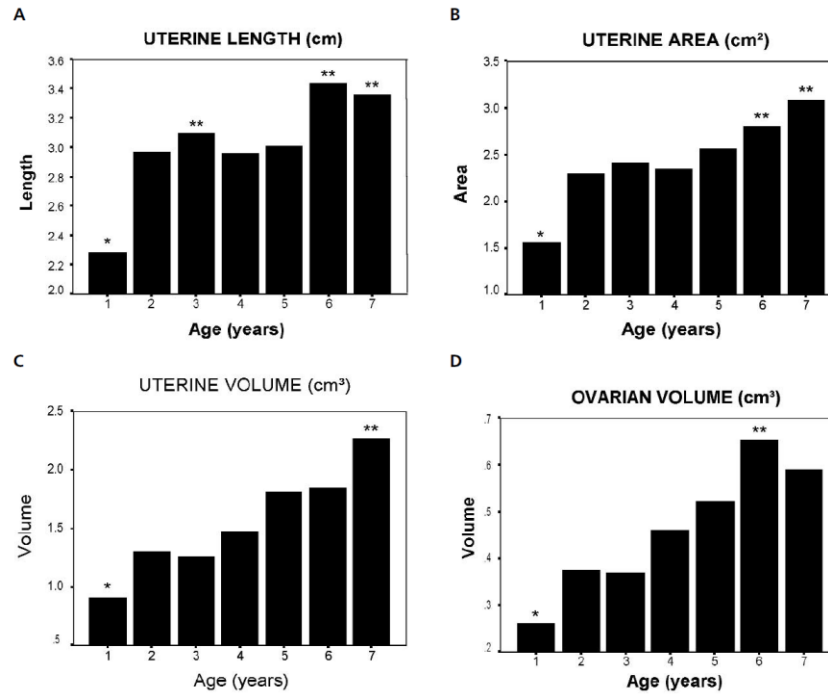


Figura 10. Medidas uterinas y ováricas en niñas prepúberes sanas menores de 8 años. **A.** La longitud uterina de las pacientes de 1 año (*) fue diferente a la de las pacientes de 3, 6 y 7 años (**). **B.** El área uterina de las pacientes de 1 año (*) fue diferente a la de las pacientes de 6 y 7 años (**). **C.** El volumen uterino de las pacientes de 1 año (*) fue diferente al de las pacientes de 7 años (**). **D.** El volumen ovárico de las pacientes de 1 año (*) fue diferente al de las pacientes de 6 años (**). (Tomado de: Herter LD, et al. Ovarian and Uterine Findings in Pelvic Sonography. *J Ultrasound Med.* 2002;21(11):1237–46.)

En la Figura 11 podemos observar las mediciones ecográficas para niñas prepúberes en comparación con los 2 grupos de referencia (telarquia aislada y pubertad precoz central idiopática) obtenidas en este estudio. Las variables ecográficas (longitud uterina, volumen uterino, área uterina y volumen ovárico) de niñas prepúberes y niñas con telarquia aislada fueron diferentes de las de las pacientes con pubertad precoz central²³.

En este grupo de niñas de 1 a 7 años, los mejores puntos de corte para discriminar entre niñas prepúberes y niñas con pubertad precoz central fueron la longitud uterina de 4.0 cm, el área uterina de 4.5 cm², el volumen uterino de 3.0 cm³ y el volumen ovárico de 1.0 cm³. Las características morfológicas ováricas también fueron diferentes en los 3 grupos: los ovarios homogéneos fueron más frecuentes en el grupo de niñas prepúberes; los ovarios paucicísticos y macroquísticos fueron más frecuentes en pacientes con telarquia aislada; y los ovarios multiquísticos fueron más frecuentes en pacientes con pubertad precoz central^{23,24-26}.

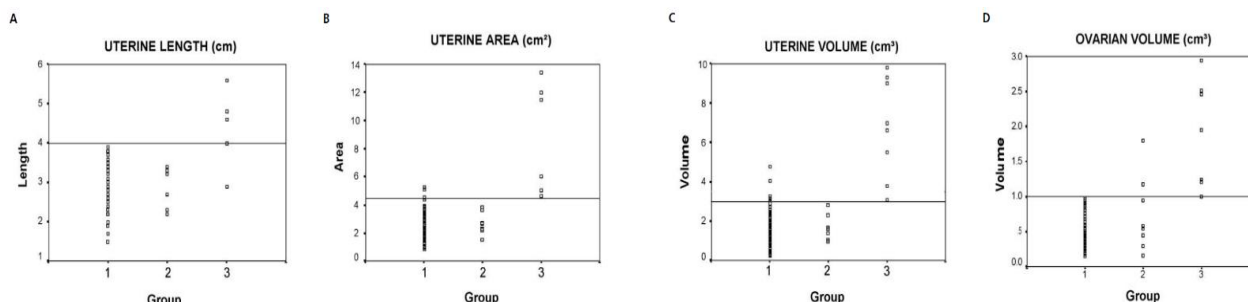


Figura 11. Variables ecográficas en niñas prepúberes menores de 8 años y en 2 grupos de referencia (pacientes con TI y pacientes con PPC). El grupo 1 incluye niñas prepúberes; grupo 2, niñas con TI; y grupo 3, niñas con PPC idiopática. La línea horizontal indica los puntos de corte seleccionados por la curva ROC. A. longitud uterina, 4 cm; B. área uterina, 4.5 cm²; C. volumen uterino, 3 cm³; y D. volumen ovárico, 1.0 cm³. (Tomado de: Herter LD, et al. Ovarian and Uterine Findings in Pelvic Sonography. J Ultrasound Med. 2002;21(11):1237–46.)

En otro estudio realizado en 2015 por Jung Yu et al., en 248 niñas entre 7-8 años, reportaron un valor de corte de la longitud uterina fue de 2.2 cm y de 1.07 cm³ para el volumen uterino. La sensibilidad y especificidad en cada punto de corte fue 83.3% y 33.9% para la longitud uterina y 59.1% y 71.0% para el volumen uterino¹⁶.

1.9. TRATAMIENTO

Agonistas de GnRH: Los agonistas de GnRH generalmente están indicados con el objetivo de restaurar el potencial de crecimiento genético y estabilizar o hacer retroceder los síntomas de la pubertad. Los agonistas de GnRH estimulan continuamente los gonadótropos hipofisarios, lo que conduce a la desensibilización y la disminución de la liberación de LH y, en menor grado, la liberación de FSH. Los factores que afectan el resultado de la estatura incluyen las características iniciales del paciente (menor altura si la edad ósea es marcadamente avanzada y menor estatura prevista al inicio del tratamiento) y, la duración del tratamiento (mayores aumentos de altura en pacientes que comienzan el tratamiento a una edad más temprana y con mayores duraciones del tratamiento). No se ha demostrado ningún beneficio en el aumento de estatura en las niñas tratadas después de los 9 años^{2,27-29}.

Otros resultados a considerar incluyen la densidad mineral ósea, el riesgo de obesidad y trastornos metabólicos y los resultados psicosociales. La densidad mineral ósea puede disminuir durante la terapia con agonistas de GnRH. Sin embargo, la acumulación posterior de masa ósea se conserva y la masa ósea máxima no parece verse afectada negativamente por el tratamiento².

Se ha propuesto la adición de hormona del crecimiento u oxandrolona cuando la velocidad de crecimiento disminuye o si el pronóstico de la talla parece no ser satisfactorio^{2,30}.

Manejo de la lesión causal: Cuando la pubertad precoz es causada por una lesión hipotalámica, el tratamiento de la lesión causal por lo general no tiene ningún efecto

sobre el curso del desarrollo puberal. Los hamartomas hipotalámicos no deben tratarse mediante cirugía para el tratamiento de la pubertad precoz. La pubertad precoz asociada con la presencia de una lesión hipotalámica puede progresar a deficiencia de gonadotropinas. La cirugía está indicada para los tumores gonadales².

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Varios estudios han evaluado el crecimiento del útero y los ovarios durante la niñez, sin embargo, han mostrado una amplia variación en sus resultados, aún no se han establecido puntos de corte adecuados para discriminar entre estas poblaciones. Además, algunos estudios han reportado valores superpuestos para estas pacientes, lo que ha dificultado el establecimiento de puntos de corte. La definición de estándares morfológicos para los tamaños uterinos y ováricos es esencial para un uso más efectivo de la ecografía pélvica.

3. JUSTIFICACIÓN

Teniendo en cuenta que la ecografía pélvica de los genitales internos es rápida y no invasiva, es importante explorar su papel en el diagnóstico y la diferenciación de diversas formas de pubertad precoz.

Debido a que la discriminación temprana entre pubertad precoz central y variantes normales de pubertad es imperativa antes del tratamiento con agonistas de GnRH, y el tratamiento satisfactorio depende de la diferenciación temprana, estos nuevos parámetros ecográficos diferenciadores merecen ser explorados más a fondo.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la utilidad del ultrasonido pélvico en el diagnóstico diferencial de pubertad precoz y variantes normales de pubertad en niñas de 0 a 8 años del Servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría en los últimos 10 años?

5. HIPÓTESIS

Postulamos que los parámetros ováricos y uterinos son sensibles a la estimulación hormonal y aumentan significativamente en la etapa temprana de la pubertad, por lo que las características morfológicas ováricas, la longitud y el ancho uterinos, el grosor del endometrio y el diámetro máximo promedio del folículo más grande del cuello uterino ayudarán a diferenciar las variables de pubertad normales de la pubertad precoz central.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL: Describir las características de los genitales internos por ultrasonido pélvico en pacientes con diagnóstico de pubertad precoz central y variantes normales de pubertad en niñas de 0 a 8 años del Servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría en los últimos 10 años.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1.- Describir las características de los genitales internos por ultrasonido pélvico en niñas con diagnóstico de pubertad precoz central de 0 a 8 años del Servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría en los últimos 10 años.

2.- Describir las características de los genitales internos por ultrasonido pélvico en niñas con diagnóstico de telarquia precoz de 0 a 8 años del Servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría en los últimos 10 años.

7. DISEÑO DE ESTUDIO: TRANSVERSAL

TIPO DE ESTUDIO: Descriptivo, observacional, retrospectivo, retrolectivo, heterodémico, histórico.

UNIVERSO DE ESTUDIO: Se revisarán todos los expedientes de las niñas de 0 a 8 años con diagnóstico de pubertad precoz y variantes normales de pubertad del Servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría desde el 1° de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2020.

8. INCLUSIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes del sexo femenino
- Edad comprendida entre 0 a 8 años
- Atendidas por el Servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de enero 2010 a diciembre 2020
- Pacientes con diagnóstico de pubertad precoz
- Pacientes con diagnóstico de telarquia prematura
- Pacientes que cuenten con US pélvico y prueba de estímulo con GnRH realizados en el Instituto Nacional de Pediatría
- Pacientes sin tratamiento hormonal al momento de la realización del ultrasonido pélvico

9. EXCLUSIÓN

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes con malformaciones uterinas
- Pacientes con malformaciones ováricas
- Pacientes a las que se les haya extirpado quirúrgicamente el útero, los ovarios o ambos
- Falta de datos en el expediente clínico
- Pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita

10.VARIABLES

Variable	Definición	Tipo de variable	Escala	Unidad de medición de la variable
Estadio de Tanner mamario	La escala de Tanner es una valoración de la maduración sexual a través del desarrollo físico de los niños, adolescentes y adultos. La escala define las medidas físicas sexuales, como el tamaño de las mamas.	Cualitativa nominal politómica	Exploración física	Estadios de Tanner I, II, III, IV, V.
Estadio de Tanner púbico	La escala de Tanner es una valoración de la maduración sexual a través del desarrollo físico de los niños, adolescentes y adultos. La escala define las medidas físicas sexuales, como el desarrollo del vello púbico.	Cualitativa nominal politómica	Exploración física	Estadios de Tanner I, II, III, IV, V.
Talla/Estatura	Altura de una persona desde los pies a la cabeza.	Cuantitativa continua	Somatometría	cm
Velocidad de crecimiento	El incremento de talla en un determinado periodo de tiempo	Cuantitativa continua	Somatometría	cm/año
Edad ósea evaluada mediante sistema de puntuación de Greulich y Pyle	La edad ósea es una estimación de la maduración de los huesos de un niño.	Cuantitativa discreta	Radiografía simple de mano (s)	Meses
Edad cronológica	El tiempo que ha pasado desde el nacimiento de una persona.	Cuantitativa discreta	Fecha de nacimiento	Meses
Nivel de hormona luteinizante basal	Es una hormona gonadotrópica de naturaleza glucoproteica que es producida por el lóbulo anterior de la hipófisis	Cuantitativa continua	Muestra en suero	mUI/ml
Nivel de hormona foliculoestimulante basal	Es una hormona del tipo gonadotropina sintetizada y secretada por células gonadotropas de la parte anterior de la glándula pituitaria.	Cuantitativa continua	Muestra en suero	mUI/ml

Nivel de estradiol basal	Es una hormona esteroidea sexual femenina	Cuantitativa continua	Muestra en suero	pg/ml
Nivel de hormona luteinizante post-estímulo	Hormona gonadotrópica de naturaleza glucoproteica que es producida por el lóbulo anterior de la hipófisis, posterior a estímulo con GnRH	Cuantitativa continua	Muestra en suero	mUI/ml
Nivel de hormona foliculoestimulante post-estímulo	Es una hormona del tipo gonadotropina sintetizada y secretada por células gonadotropas de la parte anterior de la glándula pituitaria, posterior a estímulo con GnRH.	Cuantitativa continua	Muestra en suero	mUI/ml
Nivel de estradiol post-estímulo	Hormona esteroidea sexual femenina, medida en suero posterior a estímulo con GnRH	Cuantitativa continua	Muestra en suero	pg/ml
Longitud uterina	Es la medición de la altura del fondo y cuerpo uterinos	Cuantitativa discreta	US pélvico	mm
Longitud cervical	Es la medición del canal cervical entre los orificios interno y externo	Cuantitativa discreta	US pélvico	mm
Volumen uterino	Medidas del espacio de tres dimensiones ocupado por el útero	Cuantitativa discreta	US pélvico	cm ³
Volumen ovárico	Medidas del espacio de tres dimensiones ocupado por el ovario	Cuantitativa discreta	US pélvico	cm ³
Espesor endometrial	Grosor de la membrana mucosa que forma la capa interna de la pared uterina	Cuantitativa discreta	US pélvico	mm
Diámetro máximo del folículo ovárico más grande	Segmento de recta que pasa por el centro y une dos puntos opuestos de la circunferencia del folículo	Cuantitativa discreta	US pélvico	cm ²
Resonancia magnética hipotálamo-hipofisiaria	Técnica no invasiva que utiliza el fenómeno de la resonancia magnética nuclear para obtener información sobre la estructura y composición del cuerpo a analizar.	Cualitativa nominal	Resonancia magnética	SI (Hallazgo) NO

11.RECURSOS MATERIALES Y HUMANOS

RECURSOS MATERIALES:

- Expediente clínico electrónico
- Expediente físico
- Computadora

RECURSOS HUMANOS:

- Un médico adscrito al Servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría
- Un médico residente de Endocrinología Pediátrica.

12.METODOLOGÍA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos serán recolectados del expediente clínico electrónico de cada paciente desde el ingreso hasta el alta hospitalaria.

Estos datos serán almacenados en una base de datos en el programa Excel y posteriormente se realizará el análisis estadístico mediante el programa SPSS versión 21.

Se calcularán medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas.

Las variables cualitativas se presentarán en proporciones o porcentajes.

Los resultados finales se presentarán con el apoyo de gráficas y tablas.

13.CONSIDERACIONES ÉTICAS

Debido a que solamente se llevará a cabo revisión de expedientes clínicos los pacientes no estarán expuestos a ninguna intervención, sin embargo, nos comprometemos a mantener la confidencialidad de cada uno de los pacientes que se incluyan en este estudio.

14. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

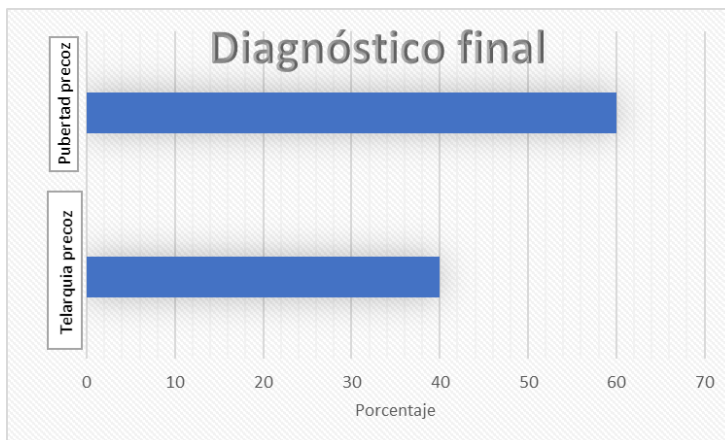
Oct – Dic 2020	Mayo 2021	Jun - Ago 2021	Septiembre 2021	Octubre 2021
Investigación de la bibliografía				
	Aceptación de protocolo Grupo Académico			
		Recolección de datos.		
			Análisis estadístico	
				Finalizar tesis

15. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

RESULTADOS

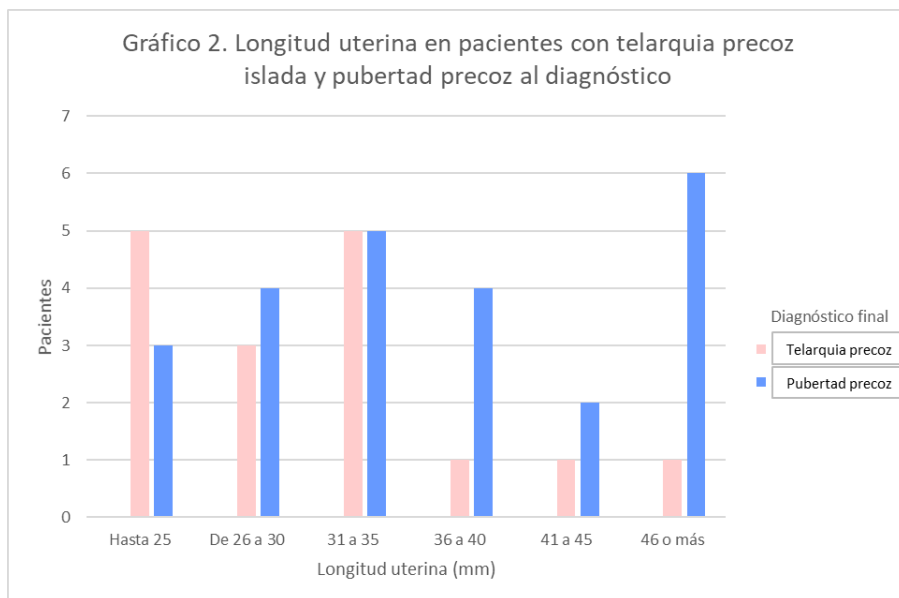
En total fueron incluidas 40 pacientes atendidas en el servicio de Endocrinología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría, de las cuáles en 16 (40%) se concluyó un diagnóstico de telarquia precoz aislada y en las 24 restantes, se integró diagnóstico de pubertad precoz central (60%) (Gráfico 1).

Gráfico 1. Diagnóstico final de las pacientes



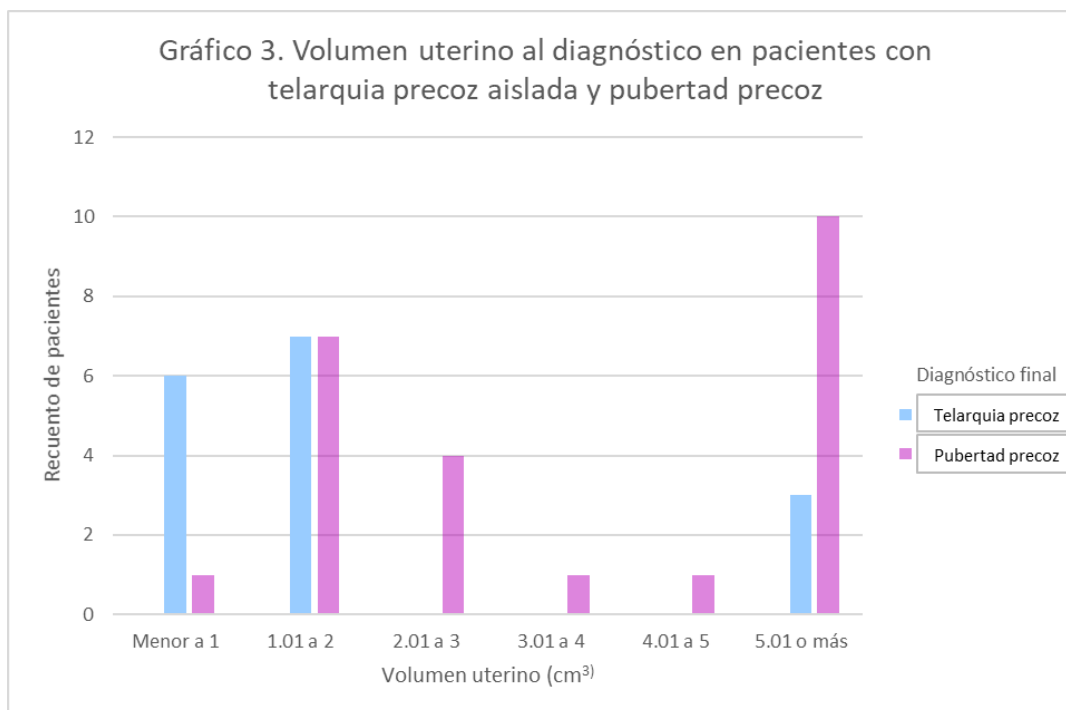
Respecto a la línea endometrial se observó que de las 16 pacientes con telarquia aislada 6 de ellas tenían un grosor endometrial menor a 1 mm (37.5%), 7 tenían grosor endometrial entre 1 y 2 mm (35%) y sólo 3 (33.3%) de ellas tenían el endometrio de más de 2 mm de grosor hasta un máximo de 2.5 mm en una de las pacientes. En el caso de las pacientes con un diagnóstico final de pubertad precoz 5 (20.8%) de ellas presentaban al momento del diagnóstico una línea endometrial menor a 1 mm, 13 (54.2%) de las pacientes entre 1 y 2 mm de grosor endometrial y 6 de ellas con un grosor endometrial mayor a 2 mm hasta un máximo de 10 mm en una paciente. Sin encontrarse ninguna significancia para el diagnóstico diferencial entre pubertad precoz y telarquia aislada ya que existe sobreposición de datos en ambos casos.

De las pacientes con telarquia precoz aislada 81.4% (13 pacientes) presentaban una longitud uterina menor a 35 mm al diagnóstico, y las restantes 3 pacientes presentaban una longitud uterina entre 36 y 50 mm (1 de ellas 37, otra 42 y otra 50 mm de longitud uterina) (Gráfico 2).



Con lo anterior se observa de manera general que una longitud uterina menor a 35 mm es un buen indicador de ausencia de pubertad precoz.

Respecto al volumen uterino, el 81.3% (13) de las pacientes con telarquia precoz aislada presentaban un volumen uterino menor a 2 cm³, las 3 restantes (18.8%) tenían un volumen uterino mayor a 5 cm³ (Gráfico 3).



Con lo anterior podemos predecir que una paciente con telarquia y con un volumen uterino mayor a 2 cm^3 , es más probable que se trate de una pubertad precoz verdadera y no de telarquia precoz, aunque esto no se podría descartar por completo por la sobreposición de valores en algunos casos.

Respecto al volumen ovárico en pacientes con pubertad precoz se observó una media de volumen ovárico derecho de 1.93 ± 1.44 , media de volumen ovárico izquierdo de 1.56 ± 1.74 y en el caso de las pacientes con telarquia aislada la media de volumen de ovario derecho fue de 0.91 ± 0.85 y media de volumen ovárico izquierdo 0.71 ± 0.71 , con máximo de volumen ovárico en las pacientes con telarquia aislada de 3.3 cm^3 . De tal forma que, el 81.3% (13) de las pacientes con telarquia precoz aislada tenían un volumen de ovario tanto derecho como izquierdo menor o igual a 2 cm^3 . Sin embargo, de las pacientes con pubertad precoz solo el 29.1% (7 pacientes) tenían un volumen ovárico derecho mayor a 2 cm^3 , la mayoría de ellas 41.7% (10 pacientes) tenían un volumen ovárico entre 1 y 2 cm^3 . Con lo anterior podemos concluir que respecto al volumen ovárico si se observa de manera general volúmenes mayores en las pacientes con pubertad precoz en general mayor a 1 cm^3 , pero con clara sobreposición de valores con las pacientes con telarquia precoz.

Respecto al ratio fondo/cervix, sólo 10 de las pacientes incluidas en este estudio contaban con dicha medición en el ultrasonido, de las cuales en 3 casos se integró diagnóstico final de telarquia precoz aislada y en 7 pubertad precoz. Las 3 pacientes con telarquia presentaban una relación fondo/cervix 1:1 de manera esperada. De las 7 pacientes con diagnóstico de pubertad precoz, 5 presentaron alteración en dicha relación con aumento de la misma. Con lo anterior podemos inferir que la relación fondo/cervix aumentada es un marcador indicativo de pubertad precoz.

DISCUSIÓN

La pubertad precoz en las niñas se manifiesta clínicamente por el desarrollo de características sexuales secundarias antes de los 8 años. Esta es una enfermedad heterogénea que puede tomar la forma de pubertad precoz central, telarquia prematura, pubarquia prematura o menarquia prematura.

El diagnóstico rápido y no invasivo y la diferenciación entre la pubertad precoz central y las variantes normales de pubertad es imperativo.

En este estudio nuestro objetivo fue evaluar y describir las características por ultrasonido de pacientes con pubertad precoz y telarquia precoz y de esta manera establecer que papel juega en el diagnóstico la ecografía pélvica.

Nuestros resultados indican que la ecografía pélvica podría servir como una herramienta complementaria para la diferenciación entre niñas normales y niñas con diferentes formas de precocidad sexual, aunque no es concluyente ya que la eficacia puede cambiar según el estadio de la enfermedad. Sin embargo, lo anterior

no demerita el significativo poder de discriminación que puede tener el ultrasonido pélvico asociado con otros parámetros.

En estudios previos se ha observado que volumen ovárico parece ser el mejor parámetro para identificar pacientes con pubertad precoz central con un punto de corte de 3.04 cm³ tenía con sensibilidad del 100% y una especificidad del 97.1%.

Otro parámetro que ha demostrado su utilidad en distintos estudios es la longitud uterina con puntos de corte de 3.185 y 3.83 cm que dieron sensibilidades de 85.7 y 82.4% y especificidades de 91.7 y 90.9% para distinguir pacientes con pubertad precoz central y telarquia prematura.

Haber et al.¹² reportaron una sensibilidad y especificidad del 100% para el valor de corte de 1.8 ml de volumen uterino. De Vries et al.¹¹ informaron una sensibilidad del 88.8% y una especificidad del 89.4% para el valor de corte de 2.0 ml de volumen uterino y una sensibilidad del 80.2% y una especificidad del 57.8% para el valor de corte de 3.4 cm de longitud uterina.

En otro informe, el valor de corte de la longitud uterina fue de 2.2 cm y de 1.07 cm³ para el volumen uterino. Estos fueron más pequeños que los reportados en otros informes. La sensibilidad y especificidad en cada punto de corte fue 83.3% y 33.9% para la longitud uterina y 59.1% y 71.0% para el volumen uterino¹⁶.

Las influencias hormonales en el útero ocasionan que el fondo sea prominente con un aumento en la relación fondo/cérvix superior a 1. Un estudio reportó la relación fondo/cuello uterino de 1.49 ± 0.46 en el grupo de pubertad precoz y de 1.50 ± 0.59 en el grupo de telarquia prematura, sin diferencias significativas¹⁶. En otro informe, la relación fondo/cérvix mostró una sensibilidad del 68.0% y una especificidad del 45.1% en el valor de corte de 1.45.

En conclusión, las pacientes con pubertad precoz central mostraron valores más altos para todas las mediciones de la ecografía pélvica en comparación con las niñas con telarquia prematura, sin lograr en este estudio, determinar un punto de corte, siendo necesario un grupo control de niñas sanas y extensión de la muestra.

16. BIBLIOGRAFÍA

1. Bradley SH, Lawrence N, Steele C, Mohamed Z. Precocious puberty. *BMJ*. 2020;368:l6597
2. Kumanov P, Agarwal A. Puberty. Physiology and abnormalities. Ed. 1°. Suiza: Springer; 2016.
3. Sultan C, Gaspari L, Maimoun L, Kalfa N, Paris F. Disorders of puberty. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;48:62–89.
4. Leka-Emiri S, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C. The mystery of puberty initiation: genetics and epigenetics of idiopathic central precocious puberty (ICPP). *J Endocrinol Invest*. 2017;40(8):789–802.
5. Abreu AP, Kaiser UB. Pubertal development and regulation. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(3):254–264.
6. Klein DA, Emerick JE, Sylvester JE, Vogt KS. Disorders of Puberty: An Approach to Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2017;96(9):590–9.
7. Fuqua JS. Treatment and outcomes of precocious puberty: An update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(6):2198–207.
8. Wen X, Wen D, Zhang H, Zhang H, Yang Y. Observational study pelvic ultrasound a useful tool in the diagnosis and differentiation of precocious puberty in Chinese girls. *Med (United States)*. 2018;97(10):e0092.
9. Cisternino M, Arrigo T, Pasquino AM, Tinelli C, Antoniazzi F, Beduschi L, et al. Etiology and age incidence of precocious puberty in girls: A multicentric study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13(SUPPL. 1):695–701.
10. De Vries L, Kauschansky A, Shohat M, Phillip M. Familial central precocious puberty suggests autosomal dominant inheritance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(4):1794–800.
11. Kiliç A, Durmuş MS, Ünüvar E, Yıldız I, Aydın BK, Uçar A, et al. Clinical and laboratory characteristics of children referred for early puberty: Preponderance in 7-8 years of age. *JCRPE J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2012;4(4):208–12.
12. Crofton PM, Evans NEM, Wardhaugh B, Groome NP, Kelnar CJH. Evidence for increased ovarian follicular activity in girls with premature thelarche. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Feb;62(2):205–9.
13. Della Manna T, Setian N, Damiani D, Kuperman H, Dichtchekian V. Premature thelarche: identification of clinical and laboratory data for the diagnosis of precocious puberty. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 2002;57(2):49–54.
14. Pasquino AM, Pucarelli I, Passeri F, Segni M, Mancini MA, Municchi G. Progression of premature thelarche to central precocious puberty. *J Pediatr*. 1995;126(1):11–4.
15. Eugster EA. Update on Precocious Puberty in Girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2019;32(5):455–9.

16. Yu J, Shin HY, Lee SH, Kim YS, Kim JH. Usefulness of pelvic ultrasonography for the diagnosis of central precocious puberty in girls. *Korean J Pediatr.* 2015; 58(8):294–300.
17. Buzi A, Pilotta D, Dordoni A, Lomba F, Buzi F, Pilotta A, Dordoni D, Lombard A, Zaglio S, et al. Pelvic ultrasonography in normal girls and in girls with pubertal precocity. *1998;87(11):1138–45.*
18. Salardi S, Orsini LF, Cacciari E, Partesotti S, Brondelli L, Cicognani A, et al. Pelvic ultrasonography in girls with precocious puberty, congenital adrenal hyperplasia, obesity, or hirsutism. *J Pediatr.* 1988;112(6):880–7.
19. Badouraki M, Christoforidis A, Economou I, Dimitriadis AS, Katzos G. Evaluation of pelvic ultrasonography in the diagnosis and differentiation of various forms of sexual precocity in girls. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(6):819–27.
20. Jensen AMB, Brocks V, Holm K, Laursen EM, Muller J. Central precocious puberty in girls: Internal genitalia before, during, and after treatment with long-acting gonadotropin-releasing hormone analogues. *J Pediatr.* 1998;132(1):105–8.
21. Haber HP, Wollmann HA, Ranke MB. Pelvic ultrasonography: Early differentiation between isolated premature thelarche and central precocious puberty. *Eur J Pediatr.* 1995;154(3):182–6.
22. Paesano PL, Colantoni C, Mora S, di Lascio A, Ferrario M, Esposito A, et al. Validation of an accurate and noninvasive tool to exclude female precocious puberty: Pelvic ultrasound with uterine artery pulsatility index. *Am J Roentgenol.* 2019;213(2):451–7.
23. Herter LD, Golendziner E, Flores JAM, Moretto M, Di Domenico K, Becker E, et al. Ovarian and Uterine Findings in Pelvic Sonography. *J Ultrasound Med.* 2002;21(11):1237–46.
24. Bajpai A, Sharma J, Kabra M, Gupta AK, Menon PSN. Precocious puberty: Clinical and endocrine profile and factors indicating neurogenic precocity in Indian children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15(8):1173–81.
25. Bourguignon JP, Van Vliet G, Vandeweghe M, Malvaux P, Vanderschueren-Lodeweyckx M, Craen M, et al. Treatment of central precocious puberty with an intranasal analogue of GnRH (Buserelin). *Eur J Pediatr.* 1987;146(6):555–60.
26. Dixit M, Jaiswal V, Usmani Y, Chaudhary R. Parametry macicy i jajników u zdrowych dziewcząt w wieku 5–16 lat z Północnych Indii w ultrasonografii. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2021;27(1):37–41.
27. Feuillan PP, Jones J V., Barnes K, Oerter-Klein K, Cutler GB. Reproductive axis after discontinuation of gonadotropin-releasing hormone analog treatment of girls with precocious puberty: Long term follow-up comparing girls with hypothalamic hamartoma to those with idiopathic precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(1):44–9.

28. Oostdijk W, Rikken B, Schreuder S, Otten B, Odink R, Rouwé C, et al. Final height in central precocious puberty after long term treatment with a slow release GnRH agonist. *Arch Dis Child*. 1996;75(4):292–7.
29. Ribeiro FA, Resende EAMR De, Da Silva AP, Tomé JM, Palhares HMDC, Borges MDF. Metabolic and hormonal assessment of adolescent and young adult women with prior premature adrenarche. *Clinics*. 2019;74:e836.
30. Stanhope R, Abdulwahid NA, Adams J, Brook CGD. Studies of gonadotrophin pulsatility and pelvic ultrasound examinations distinguish between isolated premature thelarche and central precocious puberty. *Eur J Pediatr*. 1986;145(3):190–4.