



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

Prevalencia de pubertad precoz y sus
variantes en pacientes que acuden al
departamento de Endocrinología del
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Parte de un estudio multicéntrico

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

P E D I A T R I A

PRESENTA:

Dra. Marianela Chávez Cárdenas

ASESORA DE TESIS:

DRA. LETICIA M. GARCÍA MORALES
Jefa del Departamento de Endocrinología



HOSPITAL INFANTIL *de* MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ

Instituto Nacional de Salud

MÉXICO, D. F

Febrero 2011



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.

Dedico este trabajo con amor a mis padres y hermanos, por ser mi guía y ejemplo de superación a lo largo de la vida, por su amor y apoyo incondicional.

A Gonzalo, por tu amor, lealtad y comprensión, por estar ahí cada segundo, por hacerme todo más sencillo a tu lado.

A la Dra. Leticia García Morales, mi asesora de tesis, por compartirme su sabiduría, por su confianza, paciencia, apoyo y dedicación en la realización de esta tesis

ÍNDICE

1. ANTECEDENTES.....	1
2. MARCO TEORICO.....	3
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	28
Pregunta de investigación.....	28
4. JUSTIFICACION.....	28
5. OBJETIVOS.....	29
6. METODOLOGIA.....	30
Diseño del estudio.....	30
Población blanco de estudio.....	30
Lugar de estudio.....	30
Tiempo de estudio.....	30
Criterios de inclusión de pacientes.....	30
Criterios de exclusión de pacientes.....	30
Limitantes del estudio.....	30
Definición operativa de variables de estudio.....	31
Análisis estadístico.....	31
7. RESULTADOS.....	32
8. DISCUSION.....	39
9. CONCLUSIONES.....	43
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	44
11. ANEXOS.....	49

**PREVALENCIA DE PUBERTAD PRECOZ Y SUS VARIANTES EN PACIENTES QUE
ACUDEN AL DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA DEL HOSPITAL INFANTIL
DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ
PARTE DE UN ESTUDIO MULTICÉNTRICO**

ANTECEDENTES

El inicio temprano de la pubertad puede condicionar muchos problemas a quién lo padece, por lo que debe considerarse siempre una condición patológica.

Un desarrollo temprano de caracteres sexuales ocasiona en niños y niñas desajustes emocionales ante la percepción física y emocional distinta de sus pares, además de los propios cambios de personalidad de la adolescencia secundarios a la exposición cerebral a esteroides sexuales. Una de las principales consecuencias de la pubertad precoz es la presentación de un estirón de crecimiento puberal temprano, esto originando un cierre epifisiario prematuro repercutiendo en la estatura final.

Se debe realizar una revisión periódica en todo niño y estar alerta ante la presentación de las primeras manifestaciones de pubertad para realizar un diagnóstico y tratamiento oportunos, en caso que exista pubertad temprana. La prevalencia dependerá de la edad que se considere anormal en las distintas poblaciones.

La definición clásica consideraba pubertad precoz la que aparecía antes de los ocho años en las niñas y de los nueve años en los varones, basándose en los estudios previos de Marshall y Tanner en 1969, establecieron que la edad media para la aparición de la telarca en niñas blancas británicas era de 11 años, y consideraron como pubertad precoz a la aparición de caracteres sexuales antes de los ocho años en las niñas.^{1, 2}

Si bien por muchas décadas no ha habido datos contundentes en este sentido, la impresión general es que ahora las niñas de raza blanca inician la pubertad a edades más tempranas que las reportadas por Tanner y Marshall.

Utilizando la definición de pubertad precoz como la aparición de caracteres sexuales antes de los ocho años en niñas, se ha reportado que aproximadamente 8% de niñas blancas y 25% de niñas negras presentan pubertad precoz. Los datos reportados por Hermann-Guiddens considerando edades menores para el inicio normal de la pubertad (seis años en niñas negras y siete años en niñas blancas) reportan una frecuencia de 4-5% en ambos grupos raciales.

No existen datos disponibles en cuanto a la frecuencia de pubertad precoz en niños; sin embargo, algunos centros reportan una relación masculina: femenino desde 1:5 a 1:10 en niños y niñas que son evaluados por pubertad precoz.

En 2003, una revisión alrededor del mundo no logró determinar una edad específica para el inicio de la pubertad en el norte de Europa; sin embargo, sí mostró

una edad más temprana de la menarca en los países del sur de Europa y otros países tropicales. En interés actual se ha enfocado en la alta incidencia de pubertad precoz que se observa en niños adoptados en Europa occidental procedentes de países no desarrollados.³

En las últimas décadas se ha observado un incremento en la frecuencia de pubertad precoz en todo el mundo, y México no escapa a este fenómeno. Un ejemplo es la incidencia que se ha observado en la Clínica de Maduración Sexual Precoz del Hospital Infantil de México Federico Gómez, fundada por la doctora María de la Luz Ajuria Gotwald (q.e.p.d), quien en los inicios reportó 98 casos nuevos de pubertad precoz en niñas entre 1970 y 1982, si bien el 50% entre 1979 y 1982, cifra que se incrementó considerablemente entre 1983 y 1997, cuando se reportaron 826 casos nuevos, relacionados principalmente a *telarca prematura* y *pubertad precoz central*.

La incidencia de pubertad precoz en Estados Unidos es del 0.01% al 0.05% por año. Es 4 a 10 veces más frecuente en niñas que en niños y más común en niños Afroamericanos que en caucásicos. En los Estados Unidos, la edad de inicio de la menarca en caucásicos inició a los 12.7 años y en afroamericanos entre los 12.2 años.

La edad de inicio de adreanarca en mujeres es también dependiente de la raza. Y en afroamericanas es aproximadamente entre los 8.8 años comparada con 10.5 años en caucásicas.

La edad de la telarca en América parece estar disminuyendo, mientras que la edad del inicio de menarca se mantiene estable, produciéndose ésta dos años después de la telarca, con intervalos más largos en las niñas que tienen un desarrollo mamario precoz y más cortos en niñas con desarrollo mamario posterior.

La pubertad masculina es más difícil de evaluar. La mayoría de los estudios reportan una media de edad para inicio de la pubertad cerca de los 11.5 años. El progreso de la pubertad en hombres toma un promedio de 4 años. Influyendo factores ambientales y genéticos en su aparición.

La obesidad infantil se ha asociado con pubertad precoz en niñas. Sin embargo, hay otras determinantes. Se ha asociado con adopción reciente a un país desarrollado, explicada por cambios en la nutrición, peso corporal y grasa corporal. Otros factores ambientales determinantes pueden incluir el estrés, el clima y la exposición a sustancias químicas.⁴

MARCO TEORICO

PUBERTAD NORMAL

La *pubertad* constituye una fase crítica en el desarrollo físico y mental de niños y niñas y se considera un periodo de transición entre la infancia y la edad adulta durante el cual se desarrollan los caracteres sexuales secundarios, se produce un crecimiento rápido que termina al fusionarse las epífisis óseas y se obtiene la talla final; culmina con el proceso de logro de la capacidad de fertilidad y eventualmente con la reproducción y ante este proceso es importante mantener una vigilancia estrecha ante la presencia de cualquier alteración en el desarrollo del mismo.

El hipotálamo secreta de forma pulsátil la hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas (LHRH o GnRH) que, a su vez, induce un aumento en la síntesis y secreción de las gonadotropinas adenohipofisarias (LH y FSH) con la consiguiente estimulación de la esteroidogénesis y de la gametogénesis gonadales (ovario o testículo), que conducirán al desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, a los cambios morfológicos característicos de cada sexo y la capacidad de reproducción.

En las niñas suele iniciar la pubertad con el aumento mamario (telarca) en el 95% y, posteriormente la aparición del vello púbico (pubarca). En último lugar aparece la menarca y después de aproximadamente 2 años, se completan los ciclos con la ovulación (gametogénesis).

En los niños el cambio puberal se inicia con aumento del vello púbico (pubarca), originado por la secreción de andrógenos suprarrenales (adrenarca). Posteriormente se produce desarrollo del volumen testicular, aumento del vello corporal y el cambio del tono de voz. Aumenta el número de erecciones espontáneas y finalmente, aparece la espermiogénesis.

Todos estos cambios se acompañan en ambos sexos, de un aumento de la velocidad de crecimiento “estirón puberal”, éste debido al aumento de la secreción de esteroides gonadales que originan el estímulo del eje somatotrofo, con mayor síntesis y secreción de hormona de crecimiento (GH) y aumento en la amplitud de sus pulsos fisiológicos. Están elevados los factores de crecimiento periféricos (IGF-1) y sus proteínas transportadoras (IGFBP-3); en esta etapa puede incrementarse la talla en 10-14cm/año. El estímulo de las hormonas gonadales produce aceleración en la maduración ósea, de forma que las epífisis distales de los huesos largos, que previamente estaban en fase cartilaginosa que permitía la aposición de calcio y el crecimiento longitudinal, se calcifican y cierran, impidiendo un posterior crecimiento lineal a partir de los 17-18 años, edad en que se logra la talla final adulta.

La edad de la pubertad, varía según la zona geográfica, dependiente de factores raciales y ambientales ^(Tabla 1). En países cálidos, la edad de inicio de la pubertad suele ser anterior que en zonas más frías.

Edad de aparición de los caracteres sexuales secundarios en las niñas		
	<i>Caucásicas</i>	<i>Afroamericanas</i>
Telarca	9.96 +/- 1.82	8.87 +/- 1.93
Pubarca	10.51 +/- 1.67	8.87 +/- 2.0
Menarca	12.88 +/- 1.20	12.16 +/- 1.21

Tabla 1. Edad de aparición de los caracteres sexuales secundarios en niñas. Tomado de Williams, *Tratado de Endocrinología*, Ed. Elsevier, 2009

PUBERTAD PRECOZ

Se define como la aparición de caracteres sexuales secundarios en una edad cronológica inferior en más de 2.5 desviaciones estándar de la media de la población.

Por muchos se ha considerado que la edad normal de aparición de los caracteres sexuales en las niñas son los ocho años y para los niños los nueve años; sin embargo, existe gran controversia entre ciertas poblaciones, tras la observación de diversas etnias; el límite inferior de edad considerada normal para el comienzo de la telarca son los 7 años de edad cronológica en la raza caucásica, disminuyendo incluso hasta los 6 años para la afro-americana. La edad en los varones se mantiene. En la población sajona y en general en el hemisferio occidental sigue aceptándose como la edad normal de inicio de la pubertad los ocho y nueve años para niñas y niños respectivamente.

Se denomina *pubertad adelantada* a la presentación de caracteres sexuales secundarios en edad algo anterior a los límites normales, caracterizándose además por una rápida progresión. Suele ser idiopática, constituye la parte inferior de la distribución normal. Si evoluciona con progresión lenta, no suele afectar a la talla final.

La incidencia de la pubertad precoz se calcula 1/5000–1/10 000 recién nacidos vivos. La pubertad precoz o adelantada puede ser en ocasiones, presentación familiar reseñándose en un 1% de las niñas y en un 5% de los varones antecedentes similares. Es más frecuente en la niña que en el niño, en una proporción 2-3:1. En la niña, es más frecuente la pubertad precoz idiopática (95%); en más del 50% en el varón la pubertad precoz es secundaria a un proceso orgánico.

Como consecuencia de la maduración esquelética rápida, hay una fusión epifisaria precoz y, en la mayoría de los casos, la talla baja final en la edad adulta. Esta posible afectación de la talla final es el único efecto secundario a largo plazo que la pubertad precoz idiopática conlleva, junto a ello la afectación psicosocial y de la conducta, así como síntomas derivados de una lesión orgánica subyacente, si la hubo.

CLASIFICACION

La pubertad precoz se clasifica en pubertad precoz central o verdadera (dependientes de gonadotropinas) o pubertad precoz periférica o pseudopubertad precoz (no dependientes de gonadotropinas).

La primera implica la activación de las neuronas hipotalámicas productoras de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y, como consecuencia, de todo el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal; siempre es *isosexual*. En la pubertad precoz periférica, el aumento de esteroides sexuales no está mediado por la activación del sistema nervioso central y el desarrollo de caracteres sexuales puede ser *isosexual* o *heterosexual*.

Pubertad precoz central: dependiente de GnRH

La activación prematura del generador hipotalámico de pulsos de GnRH se puede producir por tumores, malformaciones y otras lesiones neurógenas del sistema nervioso central o por factores no identificables (idiopática). Su prevalencia se ha estimado alrededor de 1:5 000 a 1: 10 000. Es más frecuente en niñas que en niños con una relación 3:1 hasta 23:1.⁵

La mayoría de las pacientes son niñas, previamente sanas, que al realizarles estudios de imagen como resonancia magnética nuclear de cráneo, éstos no muestran anomalías estructurales. En 2002, un trabajo publicado por Chalumeau y colaboradores en una población de niñas francesas, encontraron alteraciones en los estudios de imagen en 2% de las niñas que desarrollaron pubertad entre los seis y los ocho años de edad y en 20% de las niñas que iniciaron antes de seis años, un estudio con menor número de pacientes (67 niñas) realizado en Inglaterra, mostró una frecuencia de anormalidades en los estudios de imagen en un 15%. El porcentaje de casos idiopáticos varía entre 69 a 98% en las niñas y de 0 a 75% en los niños. En niños la mayoría de los casos se asocia a alteraciones en el sistema nervioso central, principalmente tumores.⁶

La hipótesis más aceptada es la destrucción de las células hipotalámicas inhibitoras con activación prematura de la secreción de GnRH en el núcleo arqueado.

Los cambios hormonales observados en los niños, son similares a los observados en la pubertad normal: aumento de la liberación pulsátil de LH (nocturna): aumento en la respuesta de LH a GnRH, excediendo a la respuesta de FSH; elevación de esteroides sexuales gonadales circulantes. En estos casos se observa una secreción puberal de gonadotropinas tras la estimulación de GnRH.

Los niveles de estrógenos y andrógenos circulantes son los responsables de los cambios físicos durante la pubertad; así mismo, la FSH estimulará el crecimiento

de ovarios y testículos iniciando la maduración de los folículos en las niñas y las espermatogénesis en los niños.

La variación en la presentación de las niñas con pubertad precoz central idiopática no depende de la edad, el intervalo entre el inicio de la pubertad y la evaluación o los factores familiares, se sugiere que hay grados de variación en el eje hipotálamo hipófisis, que no se explican por estos factores.⁷

En la pubertad precoz central la primera manifestación de desarrollo puberal en niñas será la aparición del botón mamario, mientras que en los varones es la gonadarquia (volumen testicular igual o mayor de 3mL).

Se consideran formas idiopáticas el 70% de las PPC. En el varón las lesiones del sistema nervioso central, especialmente neoplasias, tienen doble prevalencia que la forma idiopática, mientras que en las niñas la forma idiopática es 2.5 veces más común que las lesiones neurogénicas. (Tabla 2)

Etiología de la pubertad precoz central	
Idiopática	Esporádica
	Familiar
Orgánica	Tumores del sistema nervioso central
	- Hamartoma
	- Glioma
	- Astrocitoma
	- Ependimoma
	- Neuroblastoma
	- Pinealoma
	Neurofibromatosis
	Lesiones del SNC
	- Malformaciones congénitas
	- Quistes aracnoideos
	- Mielomeningocele
	Infecciones
- Meningitis	
- Encefalitis	
Vasculares	
TCE	
Radiación craneal	
Asociada a pubertad precoz periférica inicial	

Tabla 2. Etiología de la pubertad precoz central. Tomado de Williams, Tratado de Endocrinología, Ed. Elsevier, 2009

Hamartoma hipotalámico

Es la causa más frecuente de pubertad precoz central no idiopática. Constituye una masa heterotópica de tejido nervioso que contiene neuronas secretoras de GnRH, unida al tuber cinereum o al suelo del tercer ventrículo, se comporta como un tumor

funcional autónomo, es de origen congénito. Es de diámetro variable (entre 4 y 25mm) y en general, no aumenta significativamente de tamaño. Generalmente es asintomático. Su incidencia es de 10-28% en pacientes con pubertad precoz.

Se puede clasificar en intrahipotalámico y parahipotalámico. Se comporta como un generador ectópico de pulsos de GnRH, independiente de los mecanismos inhibidores normales del sistema nervioso central.

Radiación craneal

Las dosis de radiación empleadas en el tratamiento de la leucemia o los tumores del sistema nervioso central, clásicamente producen insuficiencias hormonales (deficiencia de GH o hipogonadismo). Con dosis de 18-72 Gy, se han descrito pubertad precoz central y pubertad adelantada, sobre todo en niñas. La pubertad origina una talla más alta y una mayor aceleración de la edad ósea de la esperada por su deficiencia de GH.

Mielomeningocele

Generalmente los asociados a hidrocefalia, es frecuente la aparición de pubertad precoz central, sobre todo en niñas.

Pubertad precoz central secundaria a pubertad precoz periférica

Se puede detonar por cualquier mecanismo de los que originan pubertad precoz periférica, es decir, aquellas condiciones que originan exposición prolongada a esteroides sexuales, incremento en la velocidad de crecimiento y aceleración de la maduración ósea.

La etiología más frecuente es la que aparece durante el tratamiento de la hiperplasia suprarrenal congénita virilizante.

Los niveles crónicamente elevados de esteroides gonadales ejercen una acción directa sobre el eje hipotálamo hipófiso gonadal y producen su activación. La edad ósea avanzada indica un grado de maduración somática que desencadena la pubertad fisiológica y hace comenzar la pubertad. El descenso rápido de niveles de esteroides sexuales debido a un tratamiento efectivo suprime la inhibición de las gonadotropinas.

Pubertad precoz periférica isosexual: independiente de GnRH ^(Tabla 3)

FUENTE DE ESTEROIDES SEXUALES	CAUSA SUBYACENTE
Trastornos ováricos	Tumores de la granulosa Tumores de la teca Otros tumores secretores de estrógenos: teratoma, teratocarcinoma, disgerminoma, luteoma, tumor de células mixtas, tumor lipoideo. Tumor de células de Sertoli del ovario Síndrome de McCune-Albright Quiste ovárico aislado
Trastornos testiculares	Mutaciones activadoras del receptor de LH (testotoxicosis) Adenoma de células de Leydig
Trastornos suprarrenales	Hiperplasia suprarrenal congénita (por déficit de 21-hidroxilasa o de 11B-hidroxilasa) Adenoma suprarrenal Carcinoma suprarrenal
Tumores secretores de gonadotropina coriónica humana	Disgerminoma Teratoma Corioepitelioma Coriocarcinoma Hepatoblastoma Pinealoma
Exógena	Exposición a esteroides sexuales: estrógenos (anticonceptivos orales, anabólicos), suplementos alimenticios, cosméticos, cremas
Otras	Hipotiroidismo Resistencia primaria al cortisol

Tabla 3. Fuentes de esteroides sexuales. Tomado de PAC Pediatría 7, 1ª edición 2010, Ed, Intersistemas.

Varones

La *hiperplasia suprarrenal congénita* en el 95% de los casos debida a la deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa, es la causa más frecuente de pubertad precoz periférica en el varón. La existencia de vello pubiano, el aumento de tamaño del pene con tamaño prepuberal testicular, la talla alta para su edad y la edad ósea avanzada son los síntomas iniciales. El diagnóstico se confirma con los valores elevados en plasma de 17-OHP y testosterona.

Los *tumores secretores de gonadotropina coriónica* (hCG) son raros y producen pubertad precoz periférica solo en los varones, por estimular la secreción de testosterona en las células de Leydig. Estos tumores incluyen los de localización en el sistema nervioso central (germinoma y corioepilelioma), o en otras situaciones (hepatoblastoma, teratoma presacro y seminoma). La presentación inicial viene

determinada por el crecimiento rápido del tumor y los signos de pubertad precoz central que aparecen en la exploración física. El aumento del volumen testicular, el vello pubiano, el adelanto de la edad ósea, la elevación de la testosterona sérica, de la hCG y los marcadores tumorales, como la alfafetoproteína, son característicos. Estas manifestaciones remiten con el tratamiento quirúrgico o la radioterapia del tumor secretor de hCG.

Testotoxicosis familiar

Es una alteración intratesticular de presentación familiar, de herencia autosómica dominante, exclusiva del varón. Produce pubertad precoz periférica, con síntomas de aparición hacia los 3-4 años de edad. El tamaño testicular, aunque aumentado para la edad cronológica, es menor de lo esperado en relación con el tamaño del pene.

Se encontrarán niveles muy elevados de testosterona sérica, sin embargo, las pruebas de generación de LH, mostrarán un patrón prepuberal y la administración de dosis estándar de gonadotrofina crónica originará niveles normales de testosterona.

Mujeres

Quistes ováricos recurrentes

Con escasa frecuencia se asocian a pubertad precoz periférica. Se manifiestan con episodios recurrentes de desarrollo mamario, sangrado vaginal y niveles muy elevados de estradiol sérico.

Iatrogenia

La aparición de telarca, con o sin pubarca asociada, puede ser debida a la utilización de productos cosméticos que contienen extractos placentarios.

- **Exposición a estrógenos**

Tanto en niñas como en niños prepúberes la exposición a estrógenos puede ocasionar pubertad precoz isosexual en niñas, heterosexual en niños. Los primeros casos fueron descritos tras la exposición a etil-dietil-bestrol, describiéndose distintas vías de exposición (cutánea, oral e inhalada); en algunos casos no se logra encontrar la fuente de los estrógenos. Las principales manifestaciones son crecimiento mamario, hiperpigmentación de la areola y línea alba, y en las niñas además puede presentarse leucorrea e incluso sangrado menstrual.⁸

La determinación de estradiol en plasma mostrará niveles elevados. Hace unos años, la mayoría de los casos se asociaron a la exposición tópica de estrógenos que se encontraban contenidos en productos para el cabello, se debe investigar el tipo de

productos que utilizan para la higiene personal; a través de estos productos se puede alcanzar una exposición máxima diaria de estrógenos hasta de 330mcg de estradiol.⁹

Se han presentado dos brotes epidémicos de pubertad precoz: el primero se observó entre 1977 y 1979 en cientos de niñas escolares en Milán en quienes la principal manifestación fue el inicio de telarca temprana, mostrando elevaciones ligeras del estradiol sérico; un abasto no controlado de aves y ternera se consideró como la posible causa a través de una contaminación con estrógenos. En Italia se documentó una gran cantidad de alimento para bebé de ternera contaminado con etil-dietil-bestrol; sin embargo, entre 1980 y 1982, el muestreo demostró ausencia completa de contaminación por esta hormona. Aunque se presentó otro brote en el norte de Italia, el hecho de que las manifestaciones se presentaron en niños mayores y no en las edades de consumo de estos productos dejó mucha duda de la implicación etiológica de este contaminante.

La segunda epidemia se presentó en Puerto Rico, en donde más de 500 niños mostraron signos de pubertad precoz en un periodo de siete años; la mayoría presentaron exclusivamente telarca. En un estudio de casos y controles se encontró exclusivamente en los menores de dos años con la ingesta de fórmulas a base de soya, como fuente de estrógenos naturales (fitoestrógenos) y algunos productos cárnicos; en más de 50% de los pacientes no se encontró exposición.¹³

A partir de éstas epidemias la *Food and Drug Administration* (FDA), estableció que una ingesta diaria de no más de 1% de la producción normal de estrógenos endógenos en niños prepúberes era segura y no significaba ningún riesgo para el desarrollo de pubertad precoz. Considera una exposición aceptable al estradiol concentraciones hasta 0.43ng/día en varones y 3.24ng/día en niñas.¹⁰

Se ha estudiado la concentración de estradiol en la carne, mostrando gran variabilidad, la cual depende de diversos factores como el hecho de que el ganado haya sido tratado con esteroides o no, encontrando la mayor concentración de estradiol en la carne obtenida de ejemplares preñados.¹¹

Para causar pubertad precoz, este consumo de carne debe ser constante, al menos por varios meses, lo que es poco frecuente como parte de la dieta habitual.

Pubertad precoz periférica isosexual en ambos sexos

Hipotiroidismo (Síndrome de Van Wyk-Grumbach)

La única forma de pubertad precoz que se acompaña de enlentecimiento en la velocidad de crecimiento.

Resistencia primaria al cortisol

Es raro, consistente en receptores anómalos de glucocorticoides con hipercortisolismo, resistencia al freno con dexametasona y niveles elevados de testosterona plasmática, puede cursar con pubertad precoz y sin síntomas del Síndrome de Cushing.

Tumores suprarrenales y de las gónadas

Los tumores feminizantes o masculinizantes que secretan estradiol o testosterona se asocian con pubertad precoz periférica, isosexual o heterosexual. La presencia de una masa testicular, ovárica o suprarrenal se detecta por la exploración física y técnicas de imagen.

Síndrome de McCune-Albright (SMA)

Síndrome esporádico, descrito en 1937 por McCune, en una niña con lesiones cutáneas pigmentadas e hipertiroidismo; en el mismo año Albright y colaboradores realizaron una descripción más completa, caracterizándolo por la presencia de lesiones esqueléticas (osteítis fibrosa), manchas café con leche y pubertad precoz.

Actualmente se define por la presencia de tres características: manchas café con leche en piel, displasia fibrosa poliostrófica que lleva a fracturas y severas deformidades y endocrinopatías diversas, caracterizadas por hiperfunción o hipersecreción hormonal (hipertiroidismo, pubertad precoz, hipercortisolismo y gigantismo, entre otras).

Pubertad precoz heterosexual

Desarrollo heterosexual cuando los caracteres sexuales secundarios que aparecen son contrarios al sexo genotípico^(Tabla 4).

Causas de pubertad precoz heterosexual	
Feminización en varones	Neoplasia productora de estrógenos Conversión periférica excesiva (andrógenos en estrógenos). Síndrome de Peutz-Jeghers Iatrogénica
Virilización en niñas	Hiperplasia suprarrenal congénita - Déficit de 21-hidroxilasa - Déficit de 11- hidroxilasa - Déficit de 3betaol-deshidrogenasa Tumores virilizantes: gonadales, suprarrenales

Tabla 4. Causas de pubertad precoz heterosexual. Tomado de Williams, *Tratado de Endocrinología*, Ed. Elsevier, 2009

VARIANTES DEL DESARROLLO PUBERAL

(Pubertad precoz incompleta o parcial)

La pubertad precoz debe mantener el mismo orden de eventos que suceden en la pubertad normal. Se definen las siguientes presentaciones de maduración sexual precoz: *telarca prematura, pubarca prematura y menarca prematura*.

Telarca prematura

Se define como la aparición de desarrollo mamario en niñas menores de 8 años (clásicamente de tres años o menos).¹²

En muchos recién nacidos a término de ambos sexos, existe desarrollo mamario, incluso con secreción, consecuencia del aumento de estrógenos fetales de origen placentario. En niñas de bajo peso al nacer (inferior a 1000g) y en prematuros, se ha encontrado una incidencia de ingurgitación mamaria del 8.7% y el 14% respectivamente. La regresión de este tejido generalmente se produce en los primeros tres meses, es una condición autolimitada.

No suele ser superior a un estadio II de Tanner y no se acompaña de otros signos de desarrollo puberal. No hay aceleración de la velocidad de crecimiento, y la edad ósea es normal o no más de dos años superior a la edad cronológica. En algunas niñas, se puede observar una ligera impregnación estrogénica intermitente o permanente, de la mucosa urogenital. La ecografía abdominal puede demostrar quistes foliculares ováricos. Los niveles de estradiol suelen ser normales, en límites prepuberales. Los niveles de LH y FSH basales tras el estímulo con GnRH son prepuberales, es decir, bajos para ambas gonadotropinas y con respuesta predominante de FSH, tanto inmunoactiva como bioactiva.

Se ha asociado a la activación del eje hipotálamo-hipófisis-ovarios que ocurre después del nacimiento (minipubertad); sin embargo, la evolución transitoria de esta variante del desarrollo orienta al diagnóstico.

El mecanismo propuesto es el aumento de la sensibilidad de la mama a los estrógenos; secreción transitoria de estrógenos por quistes foliculares ováricos; aumento en la producción de estrógenos desde precursores suprarrenales; aumento de estrógenos en la dieta por contaminación de alimentos con anabolizantes hormonales (carne de pollo, vísceras); y activación parcial del eje hipotálamo-hipófisis-ovárico con excesiva producción de FSH.^{14,15}

Por otro lado, a pesar de que no hay evidencia contundente, se ha considerado el potencial efecto de la exposición a fitoestrógenos en derivados soya, pesticidas y ftalatos presentes en plásticos de mala calidad.¹⁶

Etapas:

- a) Telarca aislada, sin pubarca, sin aumento de la velocidad de crecimiento y sin aceleración de la edad ósea.
- b) Telarca con edad ósea acelerada, sin pubarca ni aumento de la velocidad de crecimiento.
- c) Telarca y pubarca sin aceleración de edad ósea ni de la velocidad de crecimiento.
- d) Telarca, aceleración de la edad ósea y de la velocidad de crecimiento, sin pubarca.
- e) Telarca, pubarca y edad ósea acelerada o aumento de la velocidad de crecimiento.
- f) Telarca y pubarca, con aceleración de la edad ósea y de la velocidad de crecimiento.

Los puntos clave para el diagnóstico son:

- Ausencia de otros datos de desarrollo puberal como aceleración de la velocidad de crecimiento o de la edad ósea, pubarca, actividad apócrina y menarca.
- Volumen de útero y ovarios prepuberal en el ultrasonido pélvico.
- Ausencia de los cambios característicos de la piel del pezón observados en la pubertad (engrosamiento y pigmentación).
- Ausencia de respuesta puberal de LH tras la estimulación con GnRH, es decir bajo niveles de ambas gonadotropinas aunque con predominio de FSH. En algunas niñas se ha descrito un aumento en la secreción nocturna de LH y progresión a pubertad precoz.

La telarca prematura es transitoria, por lo que las pacientes sólo requerirán vigilancia estrecha, 10% de estas pacientes podrían evolucionar a pubertad precoz verdadera.

Pubarca prematura

Se refiere al incremento temprano de la producción de andrógenos adrenales, que frecuentemente origina como manifestación la aparición de vello púbico antes de los ocho años en las niñas y de los nueve años en los niños, y que puede asociarse además al inicio de actividad apócrina puberal, aparición de vello axilar y acné, siendo más frecuente en niñas.¹⁷ El resto del desarrollo puberal, como el desarrollo genital en el varón o el mamario en la niña aparecerá a una edad normal.

Desde hace más de 30 años Korth y Levine sugirieron que la fuente de andrógenos en la pubarca prematura eran las glándulas suprarrenales, así los

andrógenos suprarrenales como la dehidroepiandrosterona (DHEA), dehidroepiandrosterona-sulfato (DHEA-S), androstenediona (4-A) y testosterona (T) se encuentran moderadamente elevados para valores correspondientes a las edades prepuberales; pero los niveles suelen corresponder al estadio de Tanner púbico.

Una de las causas bien estudiadas son los defectos enzimáticos en la esteroidogénesis, como la deficiencia de 21-hidroxilasa, y la de 3 β -hidroxiesteroide-deshidrogenasa. Es posible realizar estudios moleculares para identificar la mutación.

Se ha propuesto también la presencia de una hormona hipofisiaria diferente de la ACTH que comparte los aminoácidos 79-96 con la pro-opiomelanocortina, precursora de la ACTH, que podría estimular esta secreción adrenal temprana, probablemente de manera concomitante con la propia ACTH; sin embargo no se ha confirmado.

Se ha encontrado que la hormona liberadora de corticotropina puede tener efecto directo sobre las células adrenales, induciendo una mayor secreción de andrógenos. En los últimos años la investigación en torno a la etiología de la adrenarca temprana y en general de las distintas formas de hiperandrogenismo se ha centrado en la relación de éste con la cantidad de grasa corporal de los pacientes.

El estado nutricional es un regulador importante de la adrenarca y se ha establecido la relación entre el peso al nacer y la ganancia de peso posnatal. Niños que presentaron peso bajo al nacer y mostraron mayor ganancia de peso posnatal son los que presentan mayores niveles circulantes de andrógenos.¹⁸

Los niños con pubarca temprana suelen ser más altos que los demás y en muchos casos su velocidad de crecimiento es mayor desde etapas tempranas. Generalmente la maduración ósea se adelanta moderadamente con respecto a la edad cronológica, pero corresponde con la edad/talla.^{19,20} En las niñas se puede observar un incremento en los niveles de IGF-1.

No debe considerarse como una variante benigna del desarrollo puberal ya que se reconoce como un indicador de riesgo de desarrollo de síndrome metabólico e hiperandrogenismo ovárico en edades subsecuentes, así como su relación con hiperinsulinemia. Vuiguin y colaboradores encontraron que cerca de 50% de niñas africanas de raza negra y caribeñas, que habían presentado pubarca prematura, mostraban una franca disminución en la sensibilidad a la insulina. Además en niñas con adrenarca prematura se ha encontrado también mayor adiposidad central (grasa visceral) y alteraciones en el perfil lipídico, sugiriendo mayor riesgo aterogénico, con incremento del colesterol-LDL, triglicéridos y disminución de las lipoproteínas de alta densidad (c-HDL). Los datos en varones son inconsistentes.

En algunos casos la pubarca prematura puede deberse a una mayor sensibilidad del folículo piloso ante concentraciones normales de andrógenos circulantes. Otra causa poco frecuente es la exposición a esteroides tópicos, por ejemplo en la dermatitis o tras la administración de gonadotropina coriónica para el tratamiento de la criptorquidia. Habitualmente las manifestaciones son transitorias y si la exposición no es prolongada no se presentará aceleración de la velocidad de crecimiento ni de la maduración ósea.

Menarca prematura

En algunas niñas recién nacidas puede presentarse sangrado transvaginal por impregnación de estrógenos maternos durante el final de la gestación y la posterior supresión al interrumpir la circulación placentaria. No necesita más tratamiento que los cuidados habituales del neonato. Existe una activación parcial y transitoria del eje hipotálamo hipofisario con aumento pulsátil durante el sueño de la FSH y LH, siendo los pulsos de LH de baja amplitud pero con un patrón de frecuencia puberal.

Heller y colaboradores describieron un grupo de niñas entre uno y nueve años quienes presentaron sangrado transvaginal en forma intermitente que podía durar incluso años; sin embargo en estas niñas no se presentó inicio más temprano de la pubertad y los ciclos menstruales, una vez instalada la pubertad, fueron normales; en este estudio no se logró dilucidar la causa de esta manifestación. Es un diagnóstico de exclusión.

DIAGNÓSTICO DE LA PUBERTAD PRECOZ

El objetivo en la evaluación de los niños y niñas que presentan cambios puberales, se dirige a establecer la causa según su clasificación, o conocer si se trata de una variante normal. Se deben determinar la extensión de los cambios en los caracteres sexuales secundarios, la velocidad de crecimiento, la maduración esquelética y los efectos psicosociales.

La historia clínica debe enfocarse en determinar el patrón de crecimiento previo y el momento en que se presentó un cambio en el ritmo del mismo; determinar cuál fue el primer signo puberal que se presentó y la edad precisa de presentación

Es importante establecer la secuencia exacta, incluyendo inicio de estirón puberal y cambios en el estado de ánimo y comportamiento. Investigar factores de riesgo prenatal (bajo peso al nacer), factores posnatales (crecimiento y ganancia de peso acelerado, sobrealimentación, telarca en los primeros meses de vida).

Realizar una historia minuciosa de la alimentación hasta el momento actual, e historia de hábitos del paciente, buscando la posibilidad de exposición a disruptores

endócrinos, principalmente estrógenos (artículos de limpieza personal, cosméticos, ingesta excesiva de soya, contacto con ftalatos, entre otros).

Todas las condiciones patológicas previas del paciente son importantes. Sobre todo las relacionadas a lesiones del Sistema Nervioso Central. Se debe realizar una historia familiar detallada para descartar causas genéticas o incluso patrones familiares de desarrollo que pueden no ser patológicos. Recabar la edad de menarca materna e interrogar en el padre la edad de inicio de los cambios puberales o estirón de la adolescencia.²¹

Clínica

En la niña

Se considera precoz la formación del botón mamario, vello pubiano o menarca antes de las edades comentadas. Puede variar la secuencia del desarrollo sexual. El intervalo entre el inicio del desarrollo mamario y la menstruación, puede variar fisiológicamente entre 1 y 6 años. Puede aparecer aisladamente telarca, pubarca o menarca. Los genitales externos se exploran en posición genupectoral para comprobar no solo el desarrollo puberal, sino también la normalidad estructural. El estadio de desarrollo sexual se clasifica según Tanner^(Figura 1). Los signos de impregnación estrogénica, obtenidos de la citología vaginal, y el cultivo del exudado vaginal pueden ser útiles para el diagnóstico. El estirón puberal ocurre de manera más temprana en niñas, y se inicia unos meses antes de la menarca (entre los estadios 3 y 4 de Tanner).

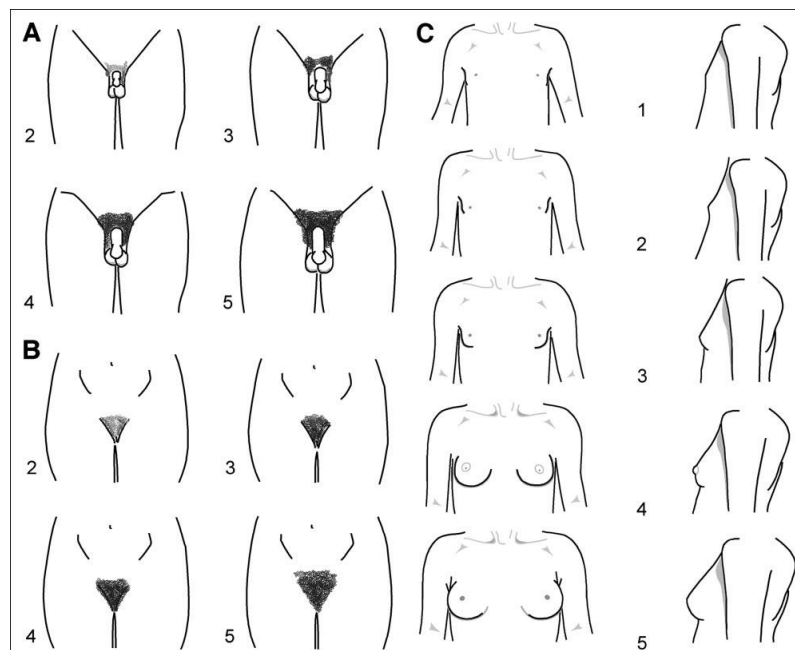


Figura 1. Estadios de la pubertad normal descritos por Marshall y Tanner. Tomado de: *Pediatrics in Review* Vol.27 No.10 October 2006

En el niño

La exploración de genitales externos se realizará con el paciente en decúbito supino, con los muslos en abducción y rotación externa y flexionadas las rodillas; si no se palpan los testículos, se pasará a una posición en cuclillas. El volumen testicular se aproxima por comparación con el orquidómetro de Prader. El tamaño testicular puede diferenciar la pubertad precoz central, en la que habitualmente aumentan de tamaño, de la pubertad precoz periférica en la que permanecen pequeños (inferiores a 4mL). En el niño con pubertad precoz periférica, un mínimo aumento de testosterona puede producir un dramático aumento del tamaño del pene o del vello pubiano con muy poco aumento del volumen testicular. Los tumores testiculares se presentan con aumento asimétrico del volumen testicular.

El crecimiento testicular sólo se origina por estimulación por gonadotropinas, es decir, el aumento en las concentraciones plasmáticas de testosterona ocasionará crecimiento del pene, cambios escrotales, aparición de vello púbico y axilar, inicio de actividad apócrina y aceleración de la velocidad de crecimiento y maduración ósea, pero no aumento del tamaño gonadal, a menos que secundariamente se active el eje hipotálamo-hipofisiario y se produzca pubertad precoz central.

En ambos sexos

El peso, la talla, la velocidad de crecimiento y su comparación con estándares apropiados pueden indicar la presencia del estirón puberal que precede o acompaña al desarrollo de caracteres sexuales secundarios. Se debe investigar presencia de acné, distribución del vello corporal, olor apócrino, los cambios en la distribución de la grasa corporal y en la voz. Los niños con pubertad precoz central, con frecuencia se asocian a obesidad, por lo que se debe valorar el índice de masa corporal.

Se debe resaltar la búsqueda de alteraciones en la pigmentación cutánea, la palpación del tiroides, la exploración neurológica completa, incluyendo valoración del fondo de ojo, y la palpación abdominal, útiles para diagnosticar un síndrome de McCune-Albright, un hipotiroidismo, una lesión orgánica del sistema nervioso central o una tumoración abdominal, respectivamente.

Se investigará la edad de inicio de los distintos signos de desarrollo puberal, el posible aporte hormonal exógeno y síntomas de enfermedades generales. Se deben constatar excesivos cambios de humor y labilidad emocional y conocer datos familiares referidos a la talla de los padres y su edad de inicio de la pubertad, así como las enfermedades de presentación familiar.

Datos complementarios

Técnicas de imagen

Edad ósea

Determinada mediante comparación de una radiografía carpofalángica, tomada de la mano no dominante del paciente, es fundamental en el abordaje inicial de cualquier paciente con sospecha de pubertad precoz. Permite efectuar un pronóstico de la talla adulta aproximada. Si no está avanzada en relación a la edad cronológica, es probable que el desarrollo puberal sea un fenómeno aislado y no exista una instauración hormonal subyacente. Debe estimarse en la valoración inicial del paciente y se repetirá según la evolución clínica, cada 6-12 meses, para comprobar la velocidad de progresión espontánea o evaluar la eficacia de los posibles tratamientos iniciados.²²⁻²⁵

La presencia de niveles puberales de esteroides sexuales tendrán un efecto directo sobre la maduración ósea, resultando muy clara la aceleración de la misma como un marcador muy objetivo de pubertad. La falta de aceleración de la edad ósea no descarta el diagnóstico.

Radiografía lateral de cráneo

En casos de tumores hipofisarios grandes u otras alteraciones del sistema nervioso central, la radiografía lateral de cráneo puede orientar ante la presencia de hallazgos como ensanchamiento de la silla turca, erosión o destrucción del piso de la misma. Pueden observarse calcificaciones en la zona supraselar que pueden sugerir presencia de un craneofaringioma. En algunos casos de Síndrome de McCune-Albright se puede evidenciar la displasia fibrosa con aumento en la densidad ósea en la base del cráneo.

Tomografía axial computarizada y resonancia magnética

La mayoría se consideran idiopáticos, pero los recientes avances en los métodos diagnósticos de imagen han revelado una mayor asociación con lesiones del sistema nervioso. Es más frecuente encontrar causas orgánicas mientras más pequeño sea el paciente. Eisler y colaboradores encontraron que la hipófisis empieza incrementando su altura en la pubertad, mostrando una forma más esférica, con convexidad superior en los cortes sagitales de la resonancia magnética nuclear. Su utilidad real consiste en la búsqueda de tumores o hamartomas, en los casos en que los estudios hormonales sugieren el diagnóstico de pubertad precoz central y existe sospecha de lesiones del sistema nervioso central. La Resonancia Magnética es la mejor técnica para el área hipotálamo hipofisaria.²⁶

Ecografía abdominal

Es una técnica inocua y de fácil realización. Es útil como estudio complementario, ya que permite evaluar el volumen del útero y los ovarios, de tal manera que observar un volumen ovárico de 4mL o más y una longitud del útero de más de 35mm, así como cambios en la forma del mismo, con una relación cuerpo uterino/cérvix de 3:1 e incluso la presencia de engrosamiento endometrial y folículos ováricos, sugieren el diagnóstico de pubertad precoz central por acción de gonadotropinas hipofisarias.²⁷ La evaluación del volumen ovárico constituye un excelente indicador de activación del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal. Su mayor utilidad es en la detección de tumores o quistes ováricos funcionantes que puedan ocasionar pubertad precoz periférica.

Datos de laboratorio

Determinaciones de hormonas basales

La pubertad precoz, ya sea central, con activación del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas, o periférica, sin activación del mismo, así como las variantes del desarrollo puberal, generalmente no se manifiestan con elevación persistente de gonadotropinas (LH, FSH) ni de esteroides sexuales. Los niveles de LH y FSH determinados por radioinmunoanálisis usando anticuerpos policlonales generalmente no son útiles para distinguir entre pubertad precoz central o periférica, y solo la determinación de LH y FSH tras la estimulación con GnRH, en pacientes en los que ya ha habido una activación previa del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas, pueden revelar niveles puberales de gonadotropinas y esteroides sexuales.

Nuevas metodologías con mayor sensibilidad pueden detectar niveles tan bajos como 0.1UI/L, han resultado de gran utilidad. Los niveles de LH medidos por técnicas ultrasensibles son el mejor método de escrutinio en el diagnóstico de pubertad precoz central. Al momento actual, con el perfeccionamiento de las técnicas de medición se considera que un nivel de LH menor a 0.1UI/L es prepuberal mientras que niveles de 0.3 UI/L o más son indicativos de pubertad.²⁸

La presencia de niveles bajos o suprimidos de LH y FSH en presencia de niveles puberales de estradiol o testosterona sugiere el diagnóstico de pubertad precoz periférica.

En cuanto a la medición de esteroides sexuales, la determinación de testosterona en niños es mayor en las primeras horas de la mañana, debido al incremento de LH durante la noche y estos se van incrementando de acuerdo al estadio puberal en que se encuentra el paciente, encontrándose generalmente menores de 30ng/dL antes de la pubertad, y alcanzando niveles de 100-300ng/dL en las etapas medias y tardías de la pubertad hasta la edad adulta. En el caso de las

niñas, las mediciones de estradiol son menos predictivas de las etapas puberales, ya que la mayoría de los ensayos disponibles no son tan sensibles como para detectar elevaciones mínimas de estradiol en las etapas tempranas de la pubertad. Niveles de estradiol mayores a 20pg/mL generalmente indican pubertad; sin embargo, algunas niñas con manifestaciones francas de pubertad, frecuentemente tienen niveles de estradiol sérico menor a 20pg/mL. En los únicos casos en que las mediciones de estradiol pueden ser de gran utilidad, es cuando la causa de la pubertad precoz es la presencia de un quiste ovárico funcional, en este caso los niveles de estradiol generalmente son muy altos, incluso superiores a 100pg/mL^(Tabla 5).

Niveles séricos de testosterona en las diferentes etapas de la vida	
Etapas de la vida	Niveles séricos (ng/dL)
Prepubertad	Menores de 30
Pubertad temprana	30-100
Pubertad media a tardía	100-300
Adulta	Mayor de 300

Tabla 5. Niveles séricos de testosterona en las distintas etapas de la vida. Tomado de PAC Pediatría 7, 1ª edición 2010, Ed, Intersistemas.

Prueba de estimulación con GnRH

El diagnóstico definitivo de pubertad precoz central se establece a través de una prueba dinámica consistente en la determinación de gonadotropinas y esteroides sexuales tras la estimulación con GnRH. Se realiza obteniendo una muestra matutina de sangre venosa, tras un ayuno nocturno, para determinar LH y FSH; posteriormente se administran 100mcg de GnRH y se realizan nuevas determinaciones hormonales a los 20 y 40min después de haber aplicado el medicamento, si éste se administró en infusión o a los 15, 30, 45 y 60 min, si se administró por vía subcutánea o intravenosa. Se ha sugerido como prueba simplificada una determinación única de LH y FSH a los 40 minutos de haberse aplicado GnRH por vía subcutánea. Ésta prueba ha demostrado una sensibilidad de 75% y especificidad del 100%.

En los casos de pubertad precoz central se encontrará una relación de LH/FSH de 0.75 o más. Cuando los niveles séricos de FSH son mucho mayores que los de LH es muy probable que el paciente se encuentre aún en etapa puberal.

Otras determinaciones hormonales

Realizarlas en sospecha de alguna de las causas de pubertad precoz periférica.

Otras pruebas

Dada la alta frecuencia de hiperandrogenismo en niñas, secundario a obesidad y resistencia a la insulina, es fundamental realizar determinaciones de glucemia e insulina, tanto basal como posterior a una carga de glucosa, sobre todo en pacientes con obesidad o antecedentes familiares de obesidad, diabetes, enfermedad ovárica poliquística y otras morbilidades.

En algunos casos es necesario realizar un perfil tiroideo, sobre todo en pacientes en los que previo a las manifestaciones de pubertad precoz se haya documentado un periodo de crecimiento longitudinal lento o datos específicos de hipotiroidismo.

TRATAMIENTO DE LA PUBERTAD PRECOZ

La preocupación de la talla final alcanzada en pacientes con pubertad precoz central, ha hecho que los esfuerzos radiquen en encontrar el medicamento que mejore la talla final, pero además conseguir los objetivos de forma segura. Cuando no es de origen idiopático, el tratamiento debe orientarse a tratar la patología de base y posteriormente valorar el uso de medicamentos.

Objetivos

- a) Suprimir la función gonadal de una forma selectiva y efectiva.
- b) Detener el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios.
- c) Evitar las menstruaciones si existen.
- d) Frenar la maduración ósea acelerada para posponer la fusión de las epífisis y lograr una talla final normal.
- e) Preservar la fertilidad.
- f) Proporcionar al paciente y a su familia el apoyo psicológico adecuado.
- g) Tratar la alteración causal, si se conoce.

Los *criterios* para *iniciar* el tratamiento en niñas son los siguientes:

- Edad cronológica menor de 8 años
- Edad ósea > edad; talla > edad cronológica
- Pronóstico de talla final < 155cm e inferior a la talla diana
- Tamaño uterino > 40mm
- Respuesta puberal de LH al test de GnRH (predominio de respuesta de LH respecto a FSH).

Al momento de presentación el 15-20% de los pacientes tiene problemas de conducta o emocionales (aumento de la actividad y la agresividad). El apoyo

psicológico al paciente y a la familia, y la adaptación al entorno escolar y social serán indispensables en el tratamiento.

El tratamiento se mantiene hasta que se considere que la edad ósea, la edad cronológica, la madurez psicológica y el pronóstico de talla final son adecuados para reinstaurar la pubertad. La edad ósea de 12 años en niñas y de 14 años en varones han sido consideradas como indicadoras de suspensión del tratamiento, ya que mantenerlo, disminuye posteriormente el potencial de crecimiento.

El tratamiento médico de la pubertad precoz central se centra en tres principales fármacos:

- Acetato de medroxiprogesterona, acetato de ciproterona y agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH_a).

TRATAMIENTO DE LA PUBERTAD PRECOZ CENTRAL

Acetato de medroxiprogesterona y acetato de ciproterona

Su uso ha mostrado un eficiente efecto en la reversión y detención de la progresión de las características sexuales secundarias, pero con un efecto nulo o casi nulo sobre la talla final. Su uso dado su pobre efecto sobre la aceleración de la maduración ósea es cada vez menos común.

La medroxiprogesterona inhibe la secreción de gonadotropinas, al actuar sobre el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal, además de contar con un efecto supresor de la esteroidogénesis gonadal. Tiene un efecto glucocorticoide y puede suprimir la secreción de ACTH y cortisol, aumentar el apetito y el peso corporal e inducir hipertensión y Síndrome de Cushing. La dosis es de 5-10mg dos veces al día por vía oral o de 150mg cada mes cuando se administra por vía intramuscular.

El acetato de ciproterona tiene propiedades antiandrogénicas, antigonadotrópicas y progestacionales. La dosis habitual es de 70-100mg/m²sc en dos o tres dosis. Los efectos adversos más comunes son cansancio y debilidad, éstos secundarios a supresión de la secreción de ACTH y cortisol. Actualmente solo se ha utilizado cuando predominan manifestaciones secundarias a hiperandrogenismo.

Agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH_a)

Son el tratamiento de elección para la pubertad precoz central. La administración a largo plazo suprime la liberación pulsátil de LH y FSH, así como la producción de esteroides gonadales, consiguiendo disminuir o congelar los caracteres sexuales secundarios y frenar tanto la velocidad de crecimiento como el avance de la edad ósea, condición necesaria para evitar una pérdida progresiva de la estatura final.^{29, 30}

Efectos sobre el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal

Su efecto se obtiene posterior a la unión del agonista al receptor de GnRH en los gonadotropos y la subsecuente desensibilización. Este efecto es reversible, lo cual implica el reinicio de la actividad hipofisiaria, posterior a la supresión del tratamiento.

Efectos en el desarrollo sexual

Los cambios en las características sexuales secundarias se producen en los primeros seis meses de tratamiento. En niñas con reducción del tamaño de mamas y vello púbico, se interrumpen las menstruaciones si existían y hay disminución del tamaño uterino y ovárico. En niños, disminuye el tamaño de los testículos, el vello púbico se hace más fino, disminuyen las erecciones y disminuye la conducta agresiva. En ambos sexos, la velocidad de crecimiento disminuye el primer año de tratamiento, cerca de 60% y la maduración ósea se frena durante los tres primeros años.

Efectos sobre la talla final

Los GnRHa mejoran la talla y disminuyen la progresión de la edad ósea. La estimulación del eje GH-IGF1 por los estrógenos contribuye a la aceleración del crecimiento en niños con pubertad normal y pubertad precoz. Durante el tratamiento, los niveles de IGF1 permanecen ligeramente bajos, con lo que se consigue la disminución de la velocidad de crecimiento. La disminución del crecimiento durante el tratamiento puede considerarse un crecimiento de "catch down", término utilizado para describir la disminución de la velocidad de crecimiento posterior a un periodo de aceleración.

La terapia con análogos tiene un adecuado efecto en la talla final y se ha encontrado ganancia de estatura en 6.5cm, comparados con aquellos pacientes que no recibieron terapia médica. Numerosos estudios han demostrado el aumento de la talla predictiva después de uno a tres años del tratamiento.³¹

Cerca del 90% de los pacientes en tratamiento con GnRH alcanzan la talla final esperada de acuerdo a la talla blanco familiar. Los pacientes que tienen una maduración ósea más avanzada, debido a que generalmente son más pequeños y a que inician el tratamiento más tempranamente, tienen más ganancia de talla.³²⁻⁴⁰

Palmert, siguió durante 12 años a 16 niñas que cursaron con pubertades de tipo lentamente progresivo y observó que la mayoría alcanzó una talla final concordante con sus antecedentes genéticos. La edad promedio de la menarca en este grupo fue a los 11 años.⁴¹

Efectos adversos

El principal es la ganancia excesiva de peso, por lo cual hay que tomar medidas pertinentes. Se ha observado que el LHRHa disminuye la velocidad de crecimiento del tejido magro pero no del tejido graso, por lo que la ganancia de peso es principalmente de grasa.⁴²

Este cambio en la composición corporal podría explicarse por la disminución de estrógenos, se observa principalmente en mujeres.⁴³

Sin embargo estudios a largo plazo demuestran que la ganancia de peso sólo es transitoria, de tal manera que el IMC a los 19 años es el mismo en sujetos tratados y sin tratamiento.⁴⁴

Uso combinado de análogos de GnRH con hormona del crecimiento

Debe considerarse cuando la velocidad de crecimiento se ha reducido por seis meses y la talla final se ve comprometida.

Preparados

Son múltiples e incluyen triptorelina, leuprorelina y goserelina; de administración subcutánea, intranasal e intramuscular para administración de depósito, disponibles en preparaciones de un mes o tres meses. Consisten en microesferas encapsuladas que tienen una liberación lenta lo que provee los niveles séricos para la adecuada supresión. La dosis varía de 3.75 a 15mg con intervalos de 2 a 4 semanas. Se inicia con preparaciones de un mes en dosis de 3.75mg SC o IM. El primer pico de concentración se obtiene a los 45-60min. Las inyecciones de depósito de 3.75mg mensualmente son efectivas en la mayoría de pacientes con pubertad precoz central.

Indicaciones

- a) Avance rápido de las características sexuales secundarias, talla, velocidad de crecimiento y edad ósea avanzada por más de dos años.
- b) Talla predictiva menor a 5cm de la blanco familiar o menor a 155cm
- c) Concentraciones plasmáticas sostenidas de testosterona mayores de 75ng/dL en niños menos de 8 años
- d) Estradiol plasmático mayor de 10pg/mL
- e) Relación LH/FSH en el pico máximo tras estimulación con GnRH superior a 0.6
- f) Comienzo de menarca en niñas menores de nueve años
- g) Factores psicosociales y ansiedad paterna

TRATAMIENTO DE LA PUBERTAD PRECOZ PERIFERICA

Acetato de ciproterona

Tiene un efecto inhibitor en la esteroidogénesis, se reporta potencial riesgo de daño hepático.⁴⁵

Testolactona

Produce inhibición de la aromatasas, enzima que convierte periféricamente los andrógenos en estrógenos. Es efectiva en el Síndrome de McCune-Albright y en la testotoxicosis. La dosis recomendada es de 20mg/kg/día vía oral en 4 tomas al día y debe incrementarse hasta 40mg/kg/día después de tres semanas. El tratamiento disminuye las concentraciones de estradiol, el volumen ovárico y la maduración ósea.

Ketoconazol

Antimicótico que bloquea la síntesis de testosterona e inhibe la síntesis de glucocorticoides. La dosis empleada es de 200mg/m²/día por vía oral en dos o tres tomas al día. Los efectos adversos son malestar gastrointestinal, cefalea, somnolencia e irritabilidad, puede haber elevación transitoria de las enzimas hepáticas. Es el de elección en la testotoxicosis del varón. Su uso en niños es limitado.

Espironolactona

Tiene efecto antiandrogénico al inhibir la unión de la dihidrotestosterona a su receptor. La dosis recomendada es de 2-4mg/kg/día, en dos tomas al día. Los efectos adversos son alteraciones electrolíticas, hepatotoxicidad y ocasionalmente ginecomastia.

Flutamida

Antiandrógeno puro, inhibe la 5 α -dihidrotestosterona, hormona encargada de la virilización de los genitales externos. Dosis de 250mg cada 8 hrs vía oral. Puede producir náuseas y toxicidad hepática.

TRATAMIENTO EN SITUACIONES ESPECIALES

Hamartoma

Conservador. Además de la administración de GnRHa, vigilancia del crecimiento del mismo mediante resonancia magnética nuclear. El tratamiento quirúrgico, con resección parcial o total no tiene ningún efecto en la precocidad sexual.

Hiperplasia suprarrenal congénita

El tratamiento es hidrocortisona oral a dosis de 10 a 15mg/m²/día fraccionada en dos o tres tomas, que se modifica según los síntomas; en caso de pérdida salina se deberá asociar a un mineralocorticoide ahorrador de sodio.

Hipotiroidismo

Tratamiento sustitutivo con levotiroxina.

Síndrome de McCune-Albright

Con frecuencia aparecen quistes ováricos y secreción de estrógenos, sin activación de las neuronas hipotalámicas productoras de GnRH. Se ha utilizado medroxiprogesterona con mejoría relativa de los síntomas al suprimir la esteroidogénesis gonadal modificando la recurrencia de los quistes ováricos, el tratamiento de elección es la testolactona.

SEGUIMIENTO

El tratamiento debe mantenerse hasta que se considere que la edad ósea, la cronológica, la madurez psicológica y el pronóstico de la talla final son adecuados para reinstaurar la pubertad.

Suspensión del tratamiento: Para la suspensión del tratamiento debe considerarse la edad cronológica del paciente, la edad ósea y la proyección de talla final realizada en ese momento. Los antecedentes de estaturas familiares y la edad ósea así como la estatura tanto al iniciar como al finalizar el tratamiento son los más importantes predictores de la talla final a alcanzar. El pronóstico de estatura es más favorable en los pacientes con tallas iniciales más altas, con padres más altos y con menor avance óseo al iniciar y al suspender el tratamiento⁴⁶⁻⁴⁸.

Aunque la edad óptima para suspender el tratamiento no ha sido definida en estudios formales, los mejores resultados se obtienen al suspender el tratamiento con edades óseas entre 11 a 12 años en la mujer y entre 13 a 14 años en varones^{49,50}.

Debe incluir:

- Vigilancia de la progresión de caracteres sexuales secundarios.
- Vigilancia de la maduración ósea y velocidad de crecimiento
- Ultrasonido pélvico
- Determinaciones hormonales
- Cambios en la conducta

Después de un año de tratamiento, la velocidad media de crecimiento deseada es de 5cm/año, la edad ósea no debe avanzar más de 0.8cm/año, durante los años siguientes, la velocidad media de de crecimiento debe mantenerse entre 4.5 y 5cm/año, declinando esta cada daño. Es necesaria la evidencia bioquímica de la supresión del eje hipotálamo-hipofisiario. Es estándar de oro es la prueba de estimulación con GnRH. La LH se considerará suprimida cuando después de la estimulación con GnRH no se alcance una secreción mayor a 5UI/L o menos de 2UI/L por ensayos fluorimétricos, demostrándose una sensibilidad de 100% y una

especificidad de 95%, sino se obtuviera supresión adecuad, se debe incrementar la dosis de GnRHa o disminuir el intervalo de administración de análogo cada 21 días.

Reanudación de la pubertad una vez suspendido el tratamiento: La actividad hormonal se reanuda normalmente al suspender el tratamiento, ya que durante éste la secreción pulsátil endógena de LHRH no es frenada por el LHRHa⁵¹, pero una respuesta puberal al estímulo con LHRH sólo se observa después de 3-6 meses⁵². El volumen ovárico y testicular previo se alcanza también a los 3 meses de suspendido el tratamiento. En pacientes que habían presentado previamente menarca, ésta se reanuda después de 12-18 meses; sin menarca previa, esto es más variable (4 meses a 4 años).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

No existen estudios en México que establezcan la prevalencia real de la pubertad precoz ni sus variantes.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la prevalencia de pubertad precoz en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

OBJETIVOS

General:

- Definir la prevalencia de pubertad precoz y sus distintas variantes en la población que acude al Hospital Infantil de México Federico Gómez

Específicos:

- Definir los criterios utilizados para el diagnóstico de pubertad precoz y sus distintas variantes.
- Describir el tratamiento que se administra a niños con diagnóstico de pubertad precoz.

JUSTIFICACION

Considerando el evidente incremento en la prevalencia de pubertad precoz en nuestro país y reconociendo la posible asociación de éstos fenómenos epidemiológicos con factores medio ambientales como la presencia de disruptores endócrinos; resulta de suma importancia establecer la prevalencia real de pubertad precoz en los principales centros de atención pediátrica endocrinológica de nuestro país, lo que permitirá no solo favorecer un mejor tratamiento, sino dar pie al inicio a estudios orientados a la búsqueda de posibles factores ambientales detonantes de la enfermedad.

METODOLOGÍA

Se analizaron expedientes de pacientes con diagnóstico de pubertad precoz o sus variantes que acudieron en los últimos 5 años (2004 – 2009) al departamento de Endocrinología del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Recolectando los datos en el formato diseñado para tal efecto ^(Ver anexo 1).

La información se incluyó de forma completa en una base de datos única, la cual será el formato para el envío de información a la sede de acopio de datos. En base a los datos se estableció la prevalencia en nuestra población de pubertad precoz central, pubertad precoz periférica, telarca, pubarca y menarca prematuras, basada en las definiciones operacionales. Se analizó el tratamiento de acuerdo a cada tipo de variante del desarrollo sexual precoz.

Diseño del Estudio:

Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo, transversal.

Población blanco de estudio:

Pacientes pediátricos con diagnóstico de pubertad precoz y sus variantes.

Lugar de estudio:

Departamento de Endocrinología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Tiempo de estudio:

Enero a Diciembre de 2009

Criterios de inclusión de pacientes:

- Ambos sexos
- Pacientes con diagnóstico de pubertad precoz central o periférica o sus variantes, en seguimiento por la consulta externa de endocrinología en los años comprendidos de 2004 – 2009
- Pacientes que cuenten con expediente clínico completo

Criterios de exclusión de pacientes:

Pacientes que no cuenten con expediente clínico completo.

Limitantes del estudio

Estudio retrospectivo

Expedientes con datos incompletos

Definición operativa de variables de estudio

PUBERTAD PRECOZ: Aparición de caracteres sexuales secundarios en una edad cronológica inferior en más de 2.5 DE de la media de la población. Antes de los 8 años en niñas y antes de los 9 años en niños. Asociado a incremento en la velocidad de crecimiento, aceleración de la edad ósea e incremento de esteroides sexuales.

Diferentes presentaciones:

TELARCA PREMATURA: Aparición de tejido mamario en niñas menores de 8 años, sin otros signos de desarrollo puberal. Secreción de FSH predomina sobre la de LH, tras la estimulación con análogos de gonadotropinas.

PUBERTAD PRECOZ CENTRAL: Dependiente de gonadotropinas, implica activación de las neuronas hipotalámicas productoras de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y como consecuencia de todo el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal.

PUBERTAD PRECOZ PERIFERICA: No dependiente de gonadotropinas, donde el aumento de esteroides sexuales no está mediado por la activación del sistema nervioso central.

Análisis estadístico

Se muestran las variables cuantitativas que tengan distribución normal como media y desviación estándar. Las variables con distribución no normal se muestran como medianas e intervalos.

Para la elaboración del estudio se utilizó una muestra no probabilística, tomando en cuenta los pacientes con diagnóstico de pubertad precoz o sus variantes.

RESULTADOS

De 100 expedientes revisados con el diagnóstico de pubertad precoz o alguna de sus variantes sirvieron para el análisis 49 casos.

Las edades comprendidas estuvieron entre los once meses y los 10 años 8 meses al momento del diagnóstico, con una media de edad de 5.4 años.

En la población predominó el sexo femenino en un 86% (42 casos) y 7 casos de sexo masculino. ^{Gráfica 1}

El mayor número de pacientes que presenta los primeros síntomas estuvo comprendido entre las edades de 7 a 10 años con un total de 22 (45%), seguido del grupo entre 0 y 3 años (35 %) y con un 20% entre los 4 y 6 años. ^{Gráfica 2}

La forma de presentación que predominó en nuestra población fue la telarca prematura en un 46 % (24 casos), seguido de Telarca y Pubarca un 19% (10 casos) y Pubarca en 13%, como principales. ^{Gráfica 4}

De acuerdo a la presentación inicial se encontraron:

TELARCA

De los 49 casos estudiados se encontraron 24 correspondientes a esta variante con una media de edad de 4.2 años y un rango de once meses a 9 años. ^{Gráfica 3} Los 24 casos fueron femeninos. De las 24 pacientes, una vez concluido su abordaje diagnóstico se confirmó pubertad precoz en 13 de ellas, mientras que en las otras 11 el diagnóstico final fue de telarca prematura transitoria.

De estos 11 casos, 5 se asociaron a exposición a fitoestrógenos y el resto a sobrepeso, en 2 de ellas no se corroboró ninguna posible causa.

PUBARCA

De los 49 casos, 7 casos correspondieron a esta variante (14%), con una rango de edad de 1.8 a 10.8 años, y una media de 6.58 años. ^{Gráfica 3} Llamando poderosamente la atención que todos correspondieron al sexo masculino y que el 71% de los casos presentaban sobrepeso con un IMC por arriba de la percentila 85 para edad y sexo, sin embargo ninguno se encontró con obesidad.

De los 7 pacientes en 3 no se documentó una etiología específica por lo que se consideraron idiopáticos, en los otros 4, se encontraron 2 pacientes con hamartoma

hipotalámico, un paciente con neurofibromatosis y otro con hiperplasia suprarrenal congénita como factores etiológicos.

MENARCA

Se encontraron 6 casos con esta variante de presentación inicial, con un rango de edad de 1.2 a 8.6 años y una media de 4.6 años. ^{Gráfica 3} En dos pacientes se corroboró pubertad precoz central en base a los auxiliares de laboratorio y gabinete, llamando la atención que la única manifestación fue la presencia de menarca.

DIAGNOSTICO FINAL

En 29 de los 49 pacientes estudiados el diagnóstico final fue Pubertad Precoz Central (59%), 7 pacientes presentaron Pubertad Precoz Periférica (14%), 12 pacientes presentaron telarca prematura transitoria (25%) y un paciente se catalogó como pubertad rápidamente progresiva. ^{Gráfica 5}

Pubertad precoz central

De los 29 pacientes, 7 fueron varones (25%) y 22 mujeres (75%). En ambos sexos el rango de edad fue de 11 meses a 128 meses (10.6 años), con una media de 52.3 meses (4.3 años), y una moda de 102 meses (8.5 años).

En las niñas el rango de edad fue de 11 a 128 meses con una media de 52.3 meses (4.35 años), mientras que en los niños el inicio de la presentación fue un poco más tardío a partir de los 20 meses, hasta los 128 meses, con una media de 52.12 meses (4.34 años).

En las niñas 15 de las pacientes se consideraron con etiología idiopática el 71%, en una paciente se asoció a alteración estructural del sistema nervioso central (agenesia de cuerpo calloso), en una paciente se documentó un hamartoma hipotalámico y en 4 pacientes se observó una imagen por resonancia magnética nuclear sugestiva de adenoma hipofisiario, sin embargo en estos últimos no se corroboró la presencia de tumor y se consideró que el aumento del tamaño de la glándula hipófisis fuera más una consecuencia que una causa de pubertad precoz. ^{Gráfica 6}

En los varones (7 de los 29 casos) se encontraron hamartomas hipotalámicos en 2 de ellos, en otro paciente se asoció a la presencia de neurofibromatosis y en otro caso la pubertad precoz se consideró una complicación de una hiperplasia suprarrenal congénita.

Pubertad precoz periférica

De los 49 casos, 7 pacientes correspondieron a una pubertad precoz periférica todas de sexo femenino. En tres de ellas se asoció con la exposición a estrógenos, una con datos sugestivos de Síndrome de McCune-Albright, en una paciente existía el antecedente de carcinoma suprarrenal sin embargo sus manifestaciones consistían en la presencia de telarca y pubarca y sus niveles de gonadotrofinas hipofisarias fueron prepuberales. En las otras dos pacientes a pesar de no encontrarse una causa evidente de pubertad precoz periférica, sus niveles de gonadotrofinas basales y tras estimulación con análogos de GnRH mostraron un patrón prepuberal.

Telarca prematura aislada

De los 49 casos, 12 correspondieron a telarcas prematuras transitorias, en 5 no se encontró una causa desencadenante, en una se documentó exposición a disruptores endócrinos (soya), en dos de ellas se encontraron quistes funcionales de ovario y en un paciente existía el antecedente de Síndrome de Möebius, llamó la atención que en tres pacientes se observó sobrepeso.

PATOLOGIAS ASOCIADAS

SOBREPESO y OBESIDAD

NIÑAS

De 42 pacientes de sexo femenino analizadas, encontramos que 22 de ellas (52%) cursaban con sobrepeso al momento del estudio, tomando en cuenta Peso/Talla así como índice de masa corporal. De estas 22 pacientes 3 de ellas con sobrepeso tuvieron como diagnóstico final telarca prematura transitoria, del grupo de pacientes con pubertad precoz central 9 presentaban sobrepeso y 3 obesidad y del grupo de pacientes con pubertad precoz periférica 4 presentaron sobrepeso y una de ellos obesidad.

NIÑOS

De los 7 varones estudiados, en 5 casos se encontró esta asociación, 2 de ellos con obesidad y 3 de ellos con sobrepeso, todos presentaban pubertad precoz central.

EDAD ÓSEA

NIÑOS

De los 7 casos, en 3 de ellos se encontró una edad ósea igual a la cronológica, en 2 se encontró avanzada en 4 DE, en un paciente el avance fue de 2DE y en un paciente una aceleración de 6 DE. ^{Gráfica 7}

NIÑAS

De los 42 casos de sexo femenino revisados, en 3 de ellos no se encontraron las radiografías correspondientes, en 24% se encontró una edad ósea igual a la cronológica, en 19% un avance de 1-1.5 DE. En un caso se encontró un avance hasta 6 DE con respecto a la edad cronológica. ^{Gráfica 8}

Desviación estándar de la edad ósea respecto a la edad cronológica	
NO DISPONIBLE	3
1-1.5 DE	8
2- 2.5 DE	4
3 DE	5
4 DE	4
5 DE	7
6 DE	1
± 1	10

NIVELES HORMONALES

PUBERTAD PRECOZ CENTRAL (PPC)

Valores de gonadotropinas hipofisarias basales y tras la estimulación acetato de leuprolide en PPC		
Pico máximo	Niñas	Niños
LH BASAL	8UI/L	3.66UI/L
FSH BASAL	11.8UI/L	3.13UI/L
LH POSTESTIMULO	74.3UI/L	39.1UI/L
FSH POSTESTIMULO	101UI/L	9.18UI/L

Hormona luteinizante (LH)

NIÑAS

En 20 de los 29 casos de pubertad precoz central, las determinaciones basales de LH mostraron un rango de 0.1 a 8UI/L. Con una media de 2.08UI/L, mientras que tras la estimulación con acetato de leuprolide, en 19 casos en que se realizó la estimulación se encontró un pico máximo de 74.3UI/L, con una media de 18.7UI/L.

NIÑOS

En los 7 pacientes el rango de LH basal fue de 0.8 a 3.66UI/L, con una media de 1.85UI/L, tras la estimulación con acetato de leuprolide se encontró un pico máximo de 39.1UI/L, encontrando una media de 26.9UI/L.

Hormona folículo estimulante (FSH)

NIÑAS

En 20 pacientes, se encontró un rango de FSH basal de 0.1 a 11.8UI/L, con una media de 5.2UI/L y posterior a la estimulación con acetato de leuprolide se entró un rango de 1.3 a 101UI/L, con una media de 27.1UI/L.

NIÑOS

En los 7 pacientes se encontró un rango de FSH basal de 1 a 3.13UI/L, con una media de 2.07UI/L y tras la estimulación con acetato de leuprolide en 6 casos, se encontró un rango de 2.3 a 9.18UI/L con una media de 4.95UI/L.

PUBERTAD PRECOZ PERIFERICA (PPP)

Valores de gonadotropinas hipofisarias basales y tras la estimulación acetato de leuprolide en PPP	
<i>Pico máximo</i>	<i>Niñas</i>
LH BASAL	5.6UI/L
FSH BASAL	6.47UI/L
LH POSTESTIMULO	37.2UI/L
FSH POSTESTIMULO	34.1UI/L

Hormona Luteinizante

Los valores basales de LH en los 7 pacientes con diagnóstico de pubertad precoz periférica mostraron un rango de 0 a 5.6UI/L, con media de 6.46UI/L y tras la estimulación con acetato de leuprolide de 4.1 a 37.2UI/L en 4 pacientes en que se

realizó. En la paciente en la que se obtuvo un valor arriba de 8UI/L inicialmente se consideró pubertad precoz periférica ya que presentaba un carcinoma suprarrenal.

Hormona folículo estimulante

En las 7 pacientes la FSH basal se encontró en rangos de 2.4 a 6.47UI/L con una media de 4.69UI/L realizando estimulación con acetato de leuprolide en 4 de ellas, obteniendo valores entre 20.2 y 34UI/L con una media de media de 29.1UI/L.

TELARCA PREMATURA AISLADA (TPA)

Valores de gonadotropinas hipofisarias basales y tras la estimulación acetato de leuprolide en TPA	
<i>Pico máximo</i>	<i>Niñas</i>
LH BASAL	0.82UI/L
FSH BASAL	11.7UI/L
LH POSTESTIMULO	10.5UI/L
FSH POSTESTIMULO	68.4UI/L

Hormona Luteinizante

Se realizó determinación hormonal basal en 9 de las 12 pacientes que se catalogaron con diagnóstico de telarca prematura aislada, encontrando un rango de valores entre 0.1 y 0.82UI/L con una media de 5.28UI/L y tras la estimulación con acetato de leuprolide un rango de 2.17 a 10.5UI/L, con una media de 18.2UI/L.

Hormona Folículo Estimulante

En 7 de las 12 pacientes que presentaron éste diagnóstico, las determinaciones basales de FSH se encontraron en rangos de 0.71 a 11.7UI/L con una media de 4.64UI/L y tras la estimulación con acetato de leuprolide un rango de 10.8 a 125UI/L, con una media de 31.08UI/L.

TRATAMIENTO

De los 49 pacientes estudiados, 29 recibieron tratamiento médico; 22 pacientes con pubertad precoz central, 4 pacientes con pubertad precoz periférica y 3 pacientes con telarca prematura.

De los 29 pacientes con pubertad precoz central, 4 recibieron tratamiento con acetato de medroxiprogesterona, 14 recibieron tratamiento con triptorelina y 4 recibieron

tratamiento con acetato de leuprolide. Siete de ellos no recibieron tratamiento o se mantuvieron en vigilancia (condicionados principalmente por falta de recursos económicos para comprar el medicamento).

De los 7 pacientes con pubertad precoz periférica, dos recibieron tratamiento con acetato de medroxiprogesterona y dos con triptorelina. Los tres restantes se mantuvieron en vigilancia.

De los 12 pacientes con telarca prematura, uno recibió tratamiento con acetato de medroxiprogesterona, uno con acetato de leuprolide y uno con triptorelina, los 9 restantes se mantuvieron en vigilancia durante su seguimiento.

El paciente catalogado con diagnóstico de pubertad rápidamente progresiva se mantuvo en vigilancia.

DISCUSIÓN

Nuestro estudio fue concordante con lo reportado en la literatura en cuanto a las edades de presentación de las distintas variantes de pubertad precoz, observándose dos etapas críticas, a saber, en los primeros dos años de la vida y en los años prepuberales.³

Se observó además la distribución de género tal cual está descrita en la literatura con un franco predominio del sexo femenino, en el 70% de los casos.⁵

Asimismo, también se confirmó que la forma de presentación más frecuente es la telarca prematura, llamando la atención que en nuestra población se pudieron establecer factores causales como la exposición a fitoestrógenos y la obesidad, a pesar de tratarse de una muestra pequeña de pacientes, lo que hace suponer que probablemente el incremento en la prevalencia de las distintas formas de maduración sexual precoz que observamos en la última década sea consecuencia del cambio en el estilo de vida de los niños principalmente en ciudades altamente urbanas como la Ciudad de México.^{4,14}

Llama la atención que se observó una mayor frecuencia de pubarca en el sexo masculino a diferencia de lo descrito en la literatura, sin embargo consideramos que éste hallazgo se deba a que la manifestación más reportada por los padres en los varones sea la presencia de vello púbico más que el inicio del crecimiento testicular, mientras que en las niñas, la manifestación más evidente para los padres es el crecimiento del botón mamario. Cabe hacer énfasis en la evidencia epidemiológica que observamos en nuestro país relacionada al incremento alarmante de la obesidad infantil y su asociación con la presencia de hiperandrogenismo ovárico en las niñas, lo que seguramente en futuras revisiones será más evidente ante la búsqueda intencionada que actualmente se hace de éstas manifestaciones, si bien ese no fue objetivo del presente trabajo.⁴

En la población masculina se confirmó la asociación de pubertad precoz central con la presencia de tumores de sistema nervioso central principalmente hamartomas que son la causa más frecuente de pubertad precoz central en varones.

Se evidenció una prevalencia mayor de pubertad precoz central más que cualquiera de las distintas variantes, las cuales en su mayoría fueron de etiología idiopática principalmente en el sexo femenino como está descrito en la literatura, mientras que

en el sexo masculino se asoció mayormente a tumores en sistema nervioso central como se mencionó.⁶

En los pacientes con pubertad precoz periférica, el diagnóstico etiológico se corroboró en la mayoría de los casos, llamando la atención el antecedente de exposición a estrógenos tal como lo describió Halperin⁸ desde el año de 1983, quién encontró que las principales manifestaciones asociadas a esta exposición fueron crecimiento mamario, hiperpigmentación de la areola y línea alba, así como leucorrea o sangrado menstrual. Llama la atención que en nuestro estudio, dos de las pacientes con pubertad precoz central, presentaron menarca como única manifestación, lo que sin duda debe orientarnos a buscar más intencionadamente la exposición a disruptores endócrinos.

Basado en lo anterior debemos subrayar la importancia de establecer una exposición al estradiol de no más de 0.43ng/día en varones y 3.24ng/día en niñas, como lo estableció la *Food and Drug Administration* (FDA).^{8,10}

En las pacientes en las que se encontró la exposición a disruptores endócrinos, ésta se asoció con el uso de artículos de limpieza personal, cosméticos, ingesta excesiva de soya, contacto con ftalatos, entre otros.^{8,14,15,16}

Además de éste posible factor etiológico se documentó en dos pacientes con telarca prematura transitoria, la presencia de quistes funcionales de ovario y sobrepeso como detonante de esta manifestación, tal como lo reportado en la literatura.¹²

Nuestro trabajo evidenció la incipiente asociación entre sobrepeso y el desarrollo sexual precoz, como se ha sugerido por muchos autores, fundamentado en el hecho de que las concentraciones de leptina, hormona sintetizada en el tejido adiposo son críticas en el mecanismo detonante del inicio de la pubertad.⁴

Observamos también que la obesidad es una causa frecuente de consulta y que las manifestaciones de maduración sexual temprana pueden ser un hallazgo en la revisión de un paciente que acude por sobrepeso u obesidad.⁴ En estos pacientes es fundamental la búsqueda intencionada de datos de virilización debido a la alta frecuencia de hiperandrogenismo en niñas.

Resultando importante la valoración antropométrica completa así como determinaciones de marcadores metabólicos como glucemia, insulina y perfil lipídico principalmente en pacientes con antecedentes familiares de enfermedades crónicas como diabetes, enfermedad ovárica poliquística, hipertensión arterial y síndrome metabólico, entre otras.

Si bien la literatura avala esta asociación en las niñas, poco se ha estudiado en los varones, sin embargo en nuestra población con muy alta prevalencia de obesidad infantil, empezamos a observar esta relación entre sobrepeso e hiperandrogenismo también en varones.⁴

Uno de los objetivos del tratamiento de la pubertad precoz es el evitar un avance rápido de la maduración ósea por el riesgo de una afectación importante en la talla final del paciente. Nuestro trabajo mostró que en la mayoría de los pacientes se presenta este adelanto de la edad ósea, incluso desde el momento del diagnóstico, lo que debe alertar a favorecer diagnósticos más tempranos para evitar la repercusión definitiva en la talla final. Por lo que la evaluación de la edad ósea a través de métodos como el Greulich y Pyle resulta fundamental en el abordaje inicial de todo paciente que presente una manifestación de desarrollo sexual temprano.^{20,22}

Como fue evidente en este estudio, las determinaciones de gonadotropinas (FSH y LH) tanto basales como después de la estimulación con acetato de leuprolide, si bien orientan a la posibilidad de una pubertad precoz central no son siempre concluyentes debido a la gran controversia que existe en la actualidad en cuanto a los puntos de corte requeridos para el diagnóstico, si bien se ha reportado una sensibilidad del 75% y una especificidad del 100% para las determinaciones postestimulación.²¹

Actualmente se ha sugerido que las determinaciones basales a través de métodos ultrasensibles pueden sustituir a las pruebas de estimulación.^{28,31}

Sin embargo las manifestaciones clínicas, la progresión de la edad ósea, el tamaño del útero y ovarios en las niñas, la velocidad de crecimiento lineal y sobre todo la evolución de dichas manifestaciones, son en muchos de los casos tan sensibles como los métodos bioquímicos más sofisticados.

Se debe enfatizar la importancia de implementar un tratamiento adecuado, considerando las repercusiones que la pubertad precoz origina en el desarrollo físico y

psicosocial de los pacientes que la presentan, siendo objetivos fundamentales del tratamiento el tratar de preservar la talla final esperada, lograr la supresión transitoria de la función gonadal, la detención de los caracteres sexuales secundarios, evitar la menarca, frenar el avance de la maduración ósea, preservar la fertilidad y de manera fundamental evitar algún grado de desequilibrio psicológico recordando que un 15 a 20% de los pacientes presenta algún trastorno emocional o de conducta al momento del diagnóstico.²⁸

La mayoría de los pacientes recibió tratamiento médico, principalmente en los que se encontró pubertad precoz central como se ha descrito se utilizaron de elección análogos de GnRH consiguiendo con esto los objetivos descritos previamente a fin de evitar una pérdida progresiva de la estatura final, como lo definido en revisiones mundiales. Como lo mencionado por Brauner en 1994, con la terapia con el uso de análogos de GnRH se logra alcanzar una ganancia estatural de 6.5cm comparada con pacientes que no recibieron tratamiento, logrando que cerca del 90% de los pacientes tratados alcancen la talla final esperada de acuerdo a la talla blanco familiar.^{33,35,37}

Desafortunadamente en nuestra población, no fue posible implementar el tratamiento en el 100% de los casos debido al alto costo económico que esto significa para las familias, por lo que se tendrán que hacer esfuerzos institucionales para ofrecer esta alternativa terapéutica a la mayoría de los pacientes que lo requieran.

CONCLUSIONES

La pubertad precoz más allá de ser un cuadro clínico constante, se representa mejor como una entidad continua que puede variar desde formas transitorias, variantes normales de la pubertad o pubertad precoz incompleta, hasta formas rápidamente progresivas.

El desarrollar pubertad precoz en un niño o una niña puede tener serias consecuencias, siendo éstas más delicadas cuanto más temprana sea la edad de presentación. Además de la aparición de los caracteres sexuales secundarios, pueden existir problemas de conducta y una imagen corporal negativa. Como consecuencia de la maduración esquelética rápida, hay una fusión epifisaria precoz y, en la mayoría de los casos, la talla baja final en la edad adulta. Esta posible afectación de la talla final es el único efecto secundario a largo plazo que la pubertad precoz conlleva, sin embargo la afección psicosocial y la conducta, puede ser tanto o más nociva para el desarrollo futuro de un individuo que la propia pérdida de estatura final.

El tema abordado es un problema cada vez más frecuente, por lo tanto la decisión terapéutica debe ser prudente, informada y esencialmente individual; analizando cuidadosamente todos los antecedentes clínicos personales y familiares involucrados, así como de suma importancia es el considerar la referencia al endocrinólogo pediatra.

Se debe estimular al Pediatra a realizar una exploración exhaustiva sobre las características sexuales de los niños de manera que se detecten alteraciones tempranas para poder incidir favorablemente en la evolución de ésta entidad. Así como proporcionar información a los médicos en general, y de esta forma los pacientes sean referidos a los especialistas competentes, para brindar una adecuada evaluación y evitar consecuencias para la vida futura de los niños.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marshal WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. Arch Dis Child. 1970; 45: 13-24
2. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. Arch Dis Child. 1969;44:291–303
3. Parent A-S, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Borguignon J-P. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. Endocr Rev. 2003; 24: 668-93
4. Andrew Muir, Precocious Puberty, Pediatrics in Review Vol.27 No.10 October 2006
5. Bridges NA, Christopher JA, Hindmarsh PC et al. Sexual precocity: sex incidence and aetiology. Arch Dis Child. 1994; 70: 116-8.
6. Chalumeau M, Chemaitilly W, Trivin C, et al. Central precocious puberty in girls: an evidence-based diagnosis tree to predict central nervous system abnormalities. Pediatrics 2002; 109: 61-7
7. Géraldine Prété, Ana-Claudia Couto-Silva, Christine Trivin and Raja Brauner, Research article, Idiopathic central precocious puberty in girls: presentation factors, BMC Pediatrics 2008, 8:27
8. Halperin DS, Sozonenko PC. Prepubertal gynecomastia following topical induction of estrogen containing ointment. Helv Pediatr Acta. 1983; 38: 361-3
9. Zimmermann PA, Francis GL, Poth M. Hormone-containing cosmetics may cause signs of early sexual development. Mil Med. 1995; 160: 628-30
10. US Food and Drug Administration. Guideline 3, Part 2: Guideline for toxicological testing. 1999; www.fda.gov: 1:5
11. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Residues of some veterinary drugs in animals and foods. Food and Agriculture Organization of the United Nations, FAO Food and Nutrition paper 41, 1988.
12. Liat de Vries, MD, Anat Guz-Mark, MD, Liora Lazar, MD, Adi Reches, MD, and Moshe Phillip, MD, Premature Thelarche: Age at Presentation Affects Clinical Course but Not Clinical Characteristics or Risk to Progress to Precocious Puberty, Vol. 156, No. 3 March 2010, J Pediatr 2010;156:466-71).
13. Pérez comas A, Sáenz de Rodríguez CA. Abnormalities of sexual development in Puerto Rico. Lancet. 1982; I: 1299-300
14. García H. Fitoestrógenos: Una nueva preocupación en la alimentación infantil. Rev Chil Pediatr 1999; 70: 92-9.
15. Murkies A, Wilcox G, Davis S: Phytoestrogens. Clinical Review 92. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 297-303.

16. Partsch CJ, Sippell WG. Pathogenesis and epidemiology of precocious puberty. Effects of exogenous oestrogens. *Human Rep Update*. 2001; 292-30
17. Rosenfeld RL. Normal and almost normal precocious variations in pubertal development. Premature pubarche and pprematuretelarche revisited. *Horm Res*. 1994; 41 (Suppl 2): 7-13
18. Ong KK, Potau N, Petry CJ, Jones R, Ness AR, Honour JW, et al. An longitudinal study of parents and children study team opposing influences of prenatal and postnatal weight gain on adrenarche in normal boys and girls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 2647-51
19. Ibáñez L, Virdis R, Potau N, Zampolli M, Ghizzoni L, Albisu MA et al. Natural history of premature pubarche: An auxological study. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 254-7.
20. Lee JM, Appugliese D, Kaciroti N, Corwyn RF, Bradley RH, Lumeng JC: Weight status in young girls and the onset of puberty. *Pediatrics* 2007, 119:624-630.
21. Iughetti L, Predieri B, Ferrari M, Gallo C, Livio L, Milioli S et al. Diagnosis of central precocious puberty: Endocrine assessment. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 709-16.
22. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. Stanford, CA: Stanford University Press, 1959.
23. Tanner JM, Whitehouse RH, Cameron N, Marshall WA, Healy MJR, Goldstein H. Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW2 method) 2nd Edition. London. Academic Press Limited; 1983.
24. García C, García H. Utilidad de la radiografía para determinar la edad ósea. *Pediatría al día* 1995; 5: 258-60.
25. Bayley N, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised use with the Greulich-Pyle hand standards. *J Pediatr* 1952; 40: 423-41.
26. De Sanctis V, Corrias A, Rizzo V, Bertelloni S, Urso L, Galluzzi F et al. Etiology of central precocious puberty in males: The results of the Italian Study Group for Physiopathology of Puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 687-94.
27. Stanhope R. UK premature thelarche: Clinical follow-up and indication for treatment. *J Ped Endocrinol Metab* 2000, 13: 827-30.
28. Kaplowitz P. Precocious puberty: update on secular trends, definitions, diagnosis, and treatment. *Adv Pediatr*. 2004; 51:37-62
29. GARCIA B, Hernán; YOULTON R, Ronald; BURROWS A, Raquel y CATANNI O, Andreína. Consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la pubertad precoz central. *Rev. méd. Chile* [online]. 2003, vol.131, n.1 [citado 2010-07-04], pp. 95-110 .

30. Crowley WF JR, Comitte F, Vale W, Rivier J, Loriaux DL, Cutler GB. Therapeutic use of pituitary desensitization with a long-acting LHRH agonist: a potential new treatment for idiopathic precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52: 370-2.
31. Brauner RA, Malandry N, Zantleifer D. Adult height in girls with idiopathic true precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994; 79: 415-20
32. 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: 292-7.
33. Paul D, Conte FA, Grumbach MM, Kaplan SL. Long term effect of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on final height and near final height in 26 children with true precocious puberty treated at a median age of less than 5 years. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 546-51.
34. Kauli R, Kornreigh L, Laron Z. Pubertal development, growth and final height in girls with sexual precocity after therapy with the GnRH analogue D-Trp-6-LHRH. *Horm Res* 1990; 33: 11-7.
35. Oerter KE, Manasco PK, Barnes KM, Jones J, Hill S, Cutler GB JR. Effects of luteinizing hormone-releasing hormone agonists on final height in luteinizing hormone-releasing hormone-dependent precocious puberty. *Acta Paediatr* 1993; Suppl 388: 62-8.
36. Antoniazzi F, Arrigo T, Cisternino M, Galluzzi F, Bertelloni S, Pasquino AM et al. End results in central precocious puberty with GnRH analog treatment: The data of the Italian Study Group for physiopathology of puberty. *J Pediatr Endocrinol & Metab* 2000; 13: 773-80.
37. Mul FD, Oostdijk W, Otten BJ, Rouwe C, Jansen M, Delemarre-Van De Waal J et al. Final height after gonadotrophin releasing hormone agonist treatment for central precocious puberty: The Dutch experience. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 765-72.
38. Galluzzi F, Salti R, Bindi G, Pasquini E, La Causa C. Adult height comparison between boys and girls with precocious puberty after long-term gonadotrophin-releasing hormone analogue therapy. *Acta Paediatr* 1998; 87: 521-7.
39. Micillo M, Salerno M, Officioso A, Perna E, Gasparini N, Pisaturo L et al. Near final height after GnRH agonist treatment in central precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 787-90.
40. Cacciari E, Cassio A, Balsamo A, Colli C, Cicognani A, Pirazzoli P et al. Long-term follow-up and final height in girls with central precocious puberty treated with luteinizing

hormone-releasing hormone analogue nasal spray. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148: 1194-9.

41. Palmert M, Malin H, Boepple P: Unsustained or slowly progressive puberty in young girls: initial presentation and long term follow up of 20 untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 415-23.

42. Boot MA, De Muinck Keizer-Schrama SMPF, Pols HAP, Krenning EP, Drop SLS. Bone mineral density and body composition before and during treatment with gonadotropin-releasing hormone agonist in children with central precocious and early puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 370-3.

43. Chiumello G, Brambilla P, Guarneri MP, Russo G, Manzoni P, Sgaramella P. Precocious puberty and body composition: Effects of GnRH analog treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 791-4.

44. Lazar L, Kauli A, Peretzlan, Phillip M. Gonadotropin-Suppressive therapy in girls with early and fast puberty affects the pace of puberty but not total pubertal growth or final height. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2090-4.

45. Laron Z, Kauli R. Experience with cyproterone acetate in the treatment of precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 805-19.

46. Arrigo T, Cisternino M, Galluzzi F, Bertelloni S, Pasquino AM, Antoniazzi F et al. When to Stop GnRH Analog Therapy: The Experience of the Italian Study Group for Physiopathology of Puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 759-64.

47. Rizzo V, De Sanctis V, Corrias A, Fortini M, Galluzzi F, Bertelloni S, Guarneri MP, Pozzan G, Cisternino M, Pasquino AM et al. Factors influencing final/near-final height in 12 boys with central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone agonists. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 781-90.

48. Arrigo T, Cisternino M, Galluzzi F, Bertelloni S, Pasquino AM, Antoniazzi F et al. Analysis of the factors affecting auxological response to GnRH agonist treatment and final height outcome in girls with idiopathic central precocious puberty. *Eur J Endocrinol* 1999; 141: 140-4.

49. Carel JC, Roger M, Ispas S, Tondu F, Lahlou N, Blumberg J et al. Final height after long-term treatment with Triptorelin slow release for central precocious puberty: Importance of statural growth after interruption of treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1973-8.

50. Ohyama K, Tanaka T, Tachibana K, Niimi H, Fujieda K, Matsuo N et al. Timing for discontinuation of treatment with a long-acting gonadotropin-releasing hormone analog in girls with central precocious puberty. TAP-144SR CPP Study Group *Endocr J* 1998; 45: 351-6.

51. Schroor Ej, Van Weissenbruch M, Delemarre-Van De Waal HA. Long-term GnRH-agonist treatment does not postpone central development of the GnRH pulse generator in girls with idiopathic precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1696-701.
52. Feuillean PP, Jones JV, Barnes K, Oerter-Klein K, Cutler GB JR. 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: 44-9.

ANEXOS

Anexo 1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Iniciales: _____

Fecha de ingreso: _____

Sexo: Femenino _____ Masculino _____

MOTIVO DE CONSULTA:

Telarca _____ Telarca y pubarca _____

Pubarca _____ Telarca, pubarca y menarca _____

Menarca _____ Pubarca y menarca _____

EXPLORACION FISICA INICIAL

Peso _____ percentila _____

Talla _____ percentila _____

IMC _____ percentila _____

FEMENINO

Tanner mamario _____

Tanner púbico _____

Diámetro glándula mamaria _____

MASCULINO

Tanner genital _____

Tanner púbico _____

Longitud pene _____

Volumen testicular _____

ESTUDIOS:

Edad ósea _____

Ultrasonido pélvico _____

Volumen ovárico (ml): derecho _____ Izquierdo _____

Hormonas:

Dehidroepiandrosteronediolona (DHEAS) (microg/dl) _____

Androsteronediolona (ng/dl) _____

LH basal (UI/L) _____

LH post estímulo _____

FSH basal (UI/L) _____

FSH post estímulo _____

Estradiol basal (pg/ml) _____

Estradiol postestímulo _____

Testosterona basal (ng/dl) _____

Testosterona postestímulo _____

Medicamento utilizado para estímulo _____ Dosis _____

DIAGNOSTICO FINAL

Pubertad precoz central _____

Pubertad precoz periférica _____

Telarca prematura _____

Etiología (patología asociada) _____

TRATAMIENTO

Análogos de GnRH _____ tipo _____ Dosis _____

Medroxiprogesterona _____ Dosis _____

Antiandrógenos _____ Dosis _____

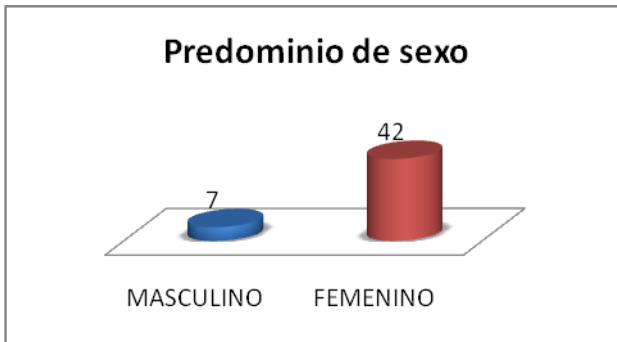
Ninguno _____

Otro _____ Cual _____

Motivo de no usar análogos de GnRH

Tiempo en meses después de visita inicial _____

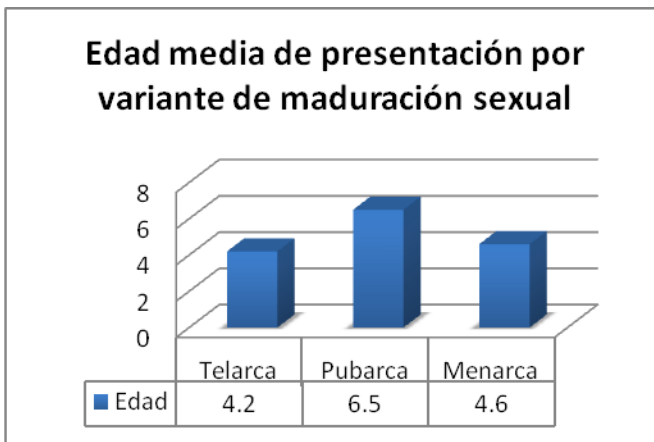
Anexo 2
GRAFICAS



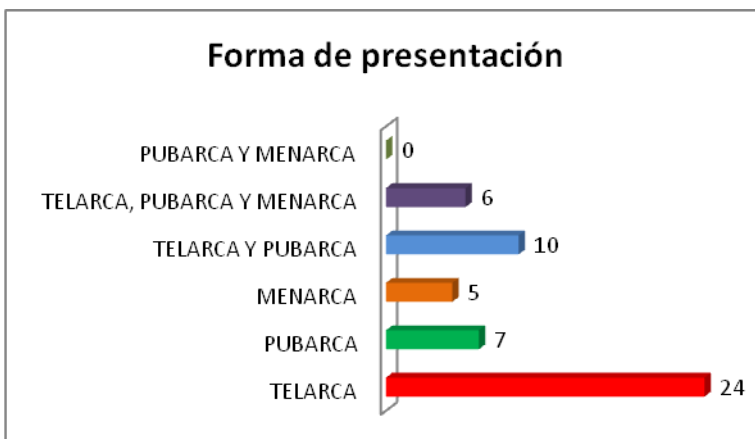
Grafica 1



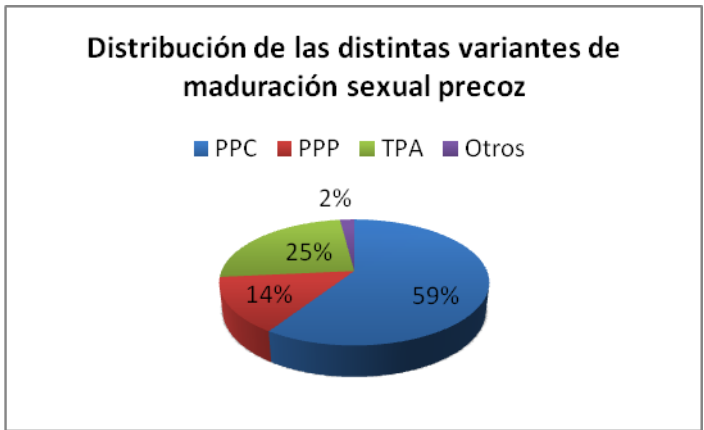
Gráfica 2



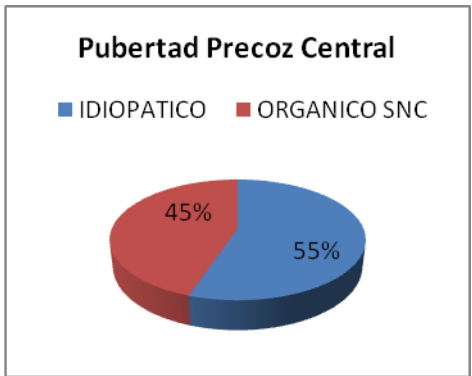
Gráfica 3



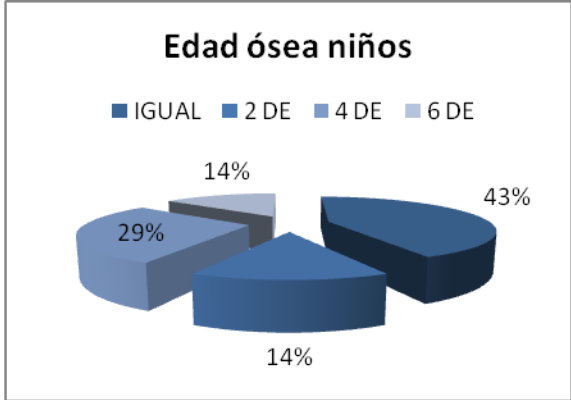
Gráfica 4



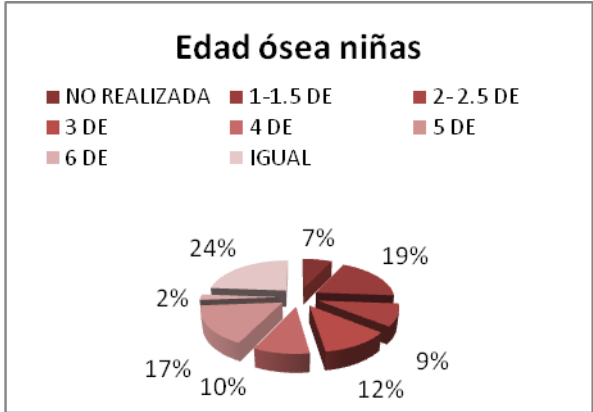
Gráfica 5



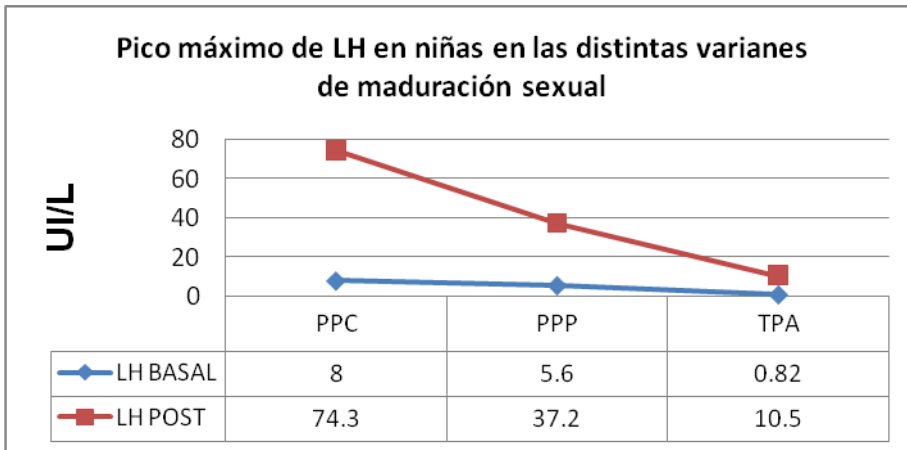
Gráfica 6



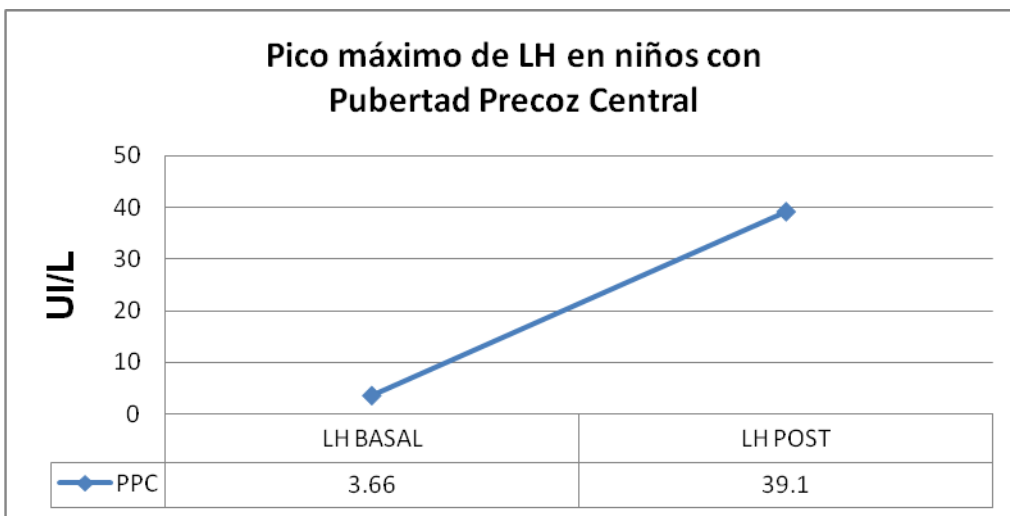
Gráfica 7



Gráfica 8



Gráfica 9



Gráfica 10