



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**FRECUENCIA DE PUBERTAD PRECOZ CENTRAL IDIOPÁTICA Y ORGÁNICA
EN VARONES EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA EN EL
PERIODO DE 2008 A 2017**

TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:

ENDOCRINOLOGÍA PEDIATRICA

PRESENTA:

EDGAR ARTURO DEL MONTE MORÁN

TUTOR DE TESIS:

DR. RAUL CALZADA LEÓN

CO-TUTOR:

M.C GERARDO BARRAGÁN MEJÍA

CIUDAD DE MÉXICO, ABRIL 2018





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.

**FRECUENCIA DE PUBERTAD PRECOZ CENTRAL IDIOPÁTICA Y ORGÁNICA
EN VARONES EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA EN EL
PERIODO DE 2008 A 2017**

Tutor:

Dr. Raúl Calzada León. Endocrinólogo Pediatra.
Jefe del Servicio de Endocrinología. Instituto Nacional de Pediatría.

Alumno:

Edgar Arturo del Monte Morán
Para obtener la especialidad de Endocrinología Pediátrica

tado

1	Presentación	2
2	Índice	3-4
3.0	Antecedentes	5
3.0.1	Fisiología del desarrollo de la Pubertad	6
3.0.2	Tiempo de inicio y factores predisponentes de pubertad	6
3.0.3	Implicación en el desarrollo de pubertad	7
3.0.4	Pubertad Precoz Central asociada a un aumento de la adiposidad	7
3.0.5	Pubertad Precoz Central asociada al fenómeno de recuperación de crecimiento	8
3.0.6	Pubertad Precoz Central asociada a niños adoptados	8
3.0.7	Exposición a Disruptores Endócrinos que se asocian a Pubertad Precoz Central	9
3.0.8	Etiopatogenia de la Pubertad Precoz Central	10
3.0.9	Evaluación diagnóstica de la Pubertad Precoz Central	10
3.1.0	Tratamiento de la Pubertad Precoz Central	11
4	Planteamiento del Problema	11
5	Justificación	12
6	Objetivos	12
7	Pregunta de investigación	12
8	Justificación	13
10	Materiales y Métodos	13
11	Clasificación de la Investigación	13
12	Diseño del Estudio	13
13	Población objetivo	13
14	Población elegida	13
14	Criterios de inclusión y exclusión	13
15	Descripción General de Estudio	14
16	Descripción de Variables	15-16
17	Consideraciones éticas	17

18	Resultados	18-26
19	Discusión	26-29
20	Conclusiones	29
21	Conflicto de intereses	29
22	Bibliografía	30-31

Frecuencia de Pubertad Precoz Central Idiopática y Orgánica en Varones en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de 2008 a 2017

Autores:

Tesista: Edgar Arturo del Monte Morán.

Tutor: Dr. Raúl Calzada León.

Co-Tutor: M.C. Gerardo Barragán Mejía.

ANTECEDENTES:

La pubertad es una línea continua del desarrollo de la función gonadal y la ontogenia del sistema hipotalámico-hipofisario-gonadal desde el feto hasta la maduración sexual completa y fertilidad. La Pubertad precoz se define como “el inicio de signos de madurez sexual en un individuo con un inicio más temprano a lo esperado respecto a su población”[1]. Clásicamente este desarrollo temprano se reconoce en mujeres antes de los 8 años y en hombres antes de los 9-10 años. La pubertad precoz central (PPC) se debe a la activación prematura del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal la cual desencadena cambios de maduración sexual. [1] [31]

La epidemiología de la PPC es variable dependiendo de la población estudiada, y así se reportan prevalencias en un rango que va desde 1 en 5,000 a 1 en 10,000 para ambos sexos. La PPC es más frecuente en niñas que en niños y tiene causas predominantes en cada sexo. La PPC idiopática (sin un factor claramente demostrado) es más frecuente en niñas.

La PPC orgánica, se debe con frecuencia a un trastorno localizado del Sistema Nervioso Central (SNC). Los factores que más comúnmente se asocian a PPC orgánica son tumores, malformaciones congénitas e hidrocefalia. Es más probable que las presentaciones tempranas de PPC se deban a causas orgánicas.[17] Aunque clásicamente es reconocido que las causas orgánicas subyacentes del SNC son mucho más prevalentes que las causas idiopáticas en PPC en hombres, la mayoría de los estudios que soportan esta evidencia se realizaron antes del año 2000. En las últimas dos décadas se han realizado muy pocos estudios que evalúan un número limitado de sujetos. Los estudios realizados a partir del año 2000 han reportado una prevalencia en un rango entre el 25 al 83% de los casos PPC con causas orgánicas subyacentes del SNC.

Un estudio realizado en Turquía, en el que incluyeron sólo varones en etapa pediátrica realizado por Aliskasifoglu et al. y en el que analizaron retrospectivamente el registro de 100 casos de PPC entre los años 2003 a 2014, demostró una prevalencia del 76% para los casos PPC idiopática y 24% para PPC orgánica. Este estudio reportó la tasa más baja reportada en la literatura de etiología orgánica,

indicando que en la población Turca los casos PPC idiopática están aumentando. Concluyen también que cuando un niño es diagnosticado con PPC en una edad cercana a los 7 años la probabilidad de detectar una patología subyacente del SNC es muy baja y que estos casos en su mayoría son idiopáticos. [3] En México no se han realizado estudios epidemiológicos que reporten la frecuencia y etiología de la PPC.

Fisiología del desarrollo de la pubertad. Los pulsos generados de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) hipotalámica regulan la secreción de las gonadotropinas hipofisarias Hormona Luteinizante (LH) y Hormona Folículo Estimulante (FSH). La secreción pulsátil de GnRH tiene una variabilidad en frecuencia y es dependiente de varios factores, los más estudiados son: el sueño, concentraciones de esteroides sexuales y concentraciones de ácido gama-aminobutírico (GABA). Se ha descrito que el intervalo de liberación de las gonadotropinas oscila entre 20 y 120 minutos. [1]

Durante el periodo prepuberal el sistema hipotálamo-hipofisario-gonadal se encuentra bajo inhibición, debido a el sistema de retroalimentación negativa y las concentraciones de GABA. Las concentraciones de gonadotropinas en niños y niñas prepuberales aumentan sus concentraciones hasta veinte a cuarenta veces en la etapa prepuberal inmediata. Conforme la pubertad continúa no existen cambios importantes en la frecuencia de los pulsos de LH, pero lo que cambia significativamente es un aumento en la concentración de hormonas secretadas, lo que incrementa la amplitud de cada pulso. Ha sido difícil analizar el patrón de secreción de FSH debido a que los valores en plasma son más elevados por su lenta tasa de eliminación. [1]

Si bien GnRH induce liberación simultánea de LH y de FSH, en todas las edades, el porcentaje de pulsos de mayor amplitud aumentan constantemente con cada etapa de la pubertad. En los años previos al inicio de pubertad la secreción de gonadotropinas se lleva a cabo preponderantemente durante la noche. En niñas un patrón de elevación de FSH predomina en etapas tempranas de la pubertad mientras que LH lo hace en etapas tardías llegando a alcanzar concentraciones hasta 100 veces mayores que durante la infancia. En los niños, los niveles de FSH se elevan progresivamente a conforme progresa la pubertad con un aumento en la amplitud solamente, mientras que los niveles de LH aumentan en la pubertad temprana alcanzando poco después una meseta. [1][4]

Tiempo de inicio y factores predisponentes de pubertad. A mitad del siglo XX varios estudios realizados en niños de países industrializados con el objetivo de medir frecuencia en la edad de aparición de pubertad, observaron una tendencia a una aparición a menor edad en la menarca de las niñas, nombrando a este fenómeno “Tendencia secular en la aparición de la pubertad”. Durante los años siguientes existió un cese de esta tendencia secular atribuible a cambios de nutrición e higiene. Posteriormente en los años 1990 dos estudios realizados en Norteamérica llamaron la atención al publicar una nueva tendencia en la aparición temprana de pubertad no concordantes con estudios

Europeos realizados al mismo tiempo. Recientemente en la década de los 2000 los resultados de estudios europeos sugieren cambios drásticos similares en mujeres y hombres al presentar una aparición temprana de la pubertad no atribuible a factores desencadenantes conocidos.

Esta nueva tendencia de aparición temprana de la pubertad principalmente en niñas norteamericanas ocasionó un debate que se llevó a cabo en la Pediatric Endocrine Society para reducir la edad límite para definir PP en niñas, lo que ha ocasionado controversias y no ha sido aceptado universalmente. Nuevos estudios europeos señalan que la disminución en la edad de inicio de la pubertad en las últimas décadas obedece claramente una etiología ambiental. [5]. Los hallazgos descritos en niñas no tienen la misma correlación en los varones, y probablemente esto se deba a que no existe una proporción equivalente en el número de estudios de PPC en niños como los hay en niñas. Sin embargo bajo el concepto de que la activación de PPC tiene una vía común de activación del eje de GnRH en ambos géneros, es probable que existan diferencias en la susceptibilidad a los mismos estímulos para el desarrollo temprano de pubertad. A continuación se describen los factores más investigados actualmente con un probable papel positivo relacionado con la aparición temprana de la pubertad en niños. [5]

Implicación genética en el desarrollo de pubertad. La contribución de los factores genéticos con respecto al momento de inicio del desarrollo puberal es del 60 hasta el 80%. En mujeres está bien reconocido que el tiempo de inicio de pubertad se encuentra asociado entre las generaciones de madre e hija. Por otro lado existe una correlación mayor entre gemelos homocigóticos que en los gemelos dicigóticos o hermanos. [6] La evidencia atribuye que más del 27.5% de los casos de PPC tiene un origen familiar. Los casos familiares de PPC más frecuentemente tienen un patrón de herencia autosómico dominante con penetrancia incompleta dependiente del sexo cuando no se identifica un factor patológico. Por otro lado mutaciones descritas en el sistema de Makorin Ring Finger Protein 3 (MKRN3) se han asociado con PPC de origen familiar, mutaciones tanto activantes como inactivantes del sistema de Kisspeptina se encuentran también involucradas en menor medida en PPC de carácter familiar. [7]

PPC asociada a un aumento de la adiposidad. La evidencia actual sugiere que la pubertad se ve afectada por aumento en la adiposidad especialmente en niñas. Kaplowitz et al en un estudio realizado en niñas norteamericanas reportaron que el aumento en el índice de masa corporal tiene una relación directamente proporcional a la aparición temprana de vello púbico junto con la aparición prematura de telarca. A su vez Resenfield et al. reportaron que niñas con aumento en Índice de Masa Corporal (IMC) tienen una alta prevalencia de telarca en edades entre 8 a 10.2 años de edad. En 2017 se publicó el reporte de una encuesta transversal a gran escala realizada en China con el objetivo de determinar la relación entre PPC con desnutrición, sobrepeso, obesidad y obesidad central en niños y niñas. Con relación al sexo masculino, se incluyó una muestra de 8,546. Se clasificaron según las gráficas de la OMS para IMC como: 1) Delgadez severa: $IMC \leq 3 SD$, 2)

Delgadez: $IMC \leq 2 SD$, 3) Sobrepeso: $IMC \geq 1SD$, 4) Peso adecuado ($>2SD - <1SD$), 5) Obesidad: $IMC \geq 2 SD$ y 6) Obesidad central (cociente talla/cintura ≥ 0.48). Los signos de aparición de pubertad que utilizaron fueron a) Edad de registro cuando el volumen testicular fuera mayor a 4 mL, correspondiente al estadio 2 de la clasificación de Tanner testicular (T2) y b) Edad de aparición del vello púbico correspondiente al estadio 2 de Tanner de la clasificación de distribución del vello púbico (VP2). Los resultados reportados a través de la media de edad en años (\bar{x}) de los diferentes grados fue la siguiente: Grupo 1) Delgadez severa: $\bar{x}T2=11.2$ años, $\bar{x}VP2=12.56$ años, Delgados: $\bar{x}T2=14.5$ años, $\bar{x}VP2=11.28$ años, Peso adecuado $\bar{x}T2=10.57$ años, $\bar{x}VP2=13.96$ años, Sobrepeso $\bar{x}T2=10.32$ años, $\bar{x}VP2=13.82$ años, Obesos $\bar{x}T2=10.27$ años, $\bar{x}VP2=13.66$ años. Los autores de este estudio reportan que el desarrollo puberal temprano fue asociado positivamente con obesidad y obesidad central. [8]

PPC asociada al fenómeno de recuperación del crecimiento. La desnutrición por sí misma se ha relacionado principalmente con aparición retardada de la pubertad, sin embargo se ha reportado en algunas series de poblaciones de niños en estado de desnutrición pre o postnatal que experimentan un proceso de recuperación en el crecimiento asociado con una frecuencia mayor de PPC que en la población general. A su vez, la edad de inicio de la pubertad es dependiente del grado de desnutrición así como de la tasa de recuperación del crecimiento, es decir, que entre mayor es la tasa de recuperación de crecimiento el inicio de pubertad es más temprano.[8]

PPC asociada a niños adoptados. Los estudios que soportan la evidencia de un aumento en la relación entre adopción y pubertad precoz se realizaron con predominio en mujeres. No hay conocimiento de estudios realizados exclusivamente en varones, sin embargo los resultados en estas pequeñas series demuestran una relación positiva para ambos sexos. Niños de países en vías de desarrollo suelen padecer desnutrición crónica. Los niños que han estado desnutridos in útero y continúan viviendo en un ambiente donde la comida es escasa, no experimentarán un crecimiento de recuperación, sino que iniciaran pubertad más tarde que una población de referencia con adecuado estado de nutrición. Sin embargo en niños crónicamente desnutridos que son trasladados a un ambiente con abundante suministro de alimentos experimentarán un crecimiento de recuperación en el crecimiento y pueden desarrollar pubertad temprana. En un estudio poblacional a gran escala en Dinamarca reportó que las niñas adoptadas tienen un incremento PPC de 10 a 20 veces. A su vez se reportó una tasa de incidencia mayor entre los niños adoptados, alrededor de 13 veces más que los niños de la población general, se destaca el poder limitado de esta evidencia por ser muy pocos casos evaluados en el caso de los hombres. Teilman et al. En 2007 realizaron un estudio en el cual eligieron una población internacional de niñas adoptadas en Dinamarca en edades entre 5 y 8 años, reportaron que tenían niveles incrementados de gonadotropinas sin presentar ningún signo clínico de pubertad.[9] [10]

Exposición a Disruptores Endócrinos (DE) que se asocian a PPC. La exposición a sustancias químicas ambientales puede afectar las vías moleculares genéticas y epigenéticas y pueden causar alteraciones en el crecimiento y desarrollo. Entre esas exposiciones, los productos químicos que perturban el sistema endócrino son especialmente preocupantes para los seres humanos que están expuestos a ellas por diversos medios en cada período de la vida. La OMS denomina disruptores endócrinos (DE) a aquellas sustancias químicas que alteran la función endócrina y las define como “las sustancias o mezclas exógenas que alteran la función o funciones del sistema endocrino y en consecuencia causan efectos adversos en un organismo intacto o en su progenie”. Numerosos estudios de laboratorio apoyan la idea de que las exposiciones químicas contribuyen a los trastornos endócrinos en los seres humanos y la vida silvestre. La ventana más sensible de la exposición a los DE es durante los períodos críticos de desarrollo tales como el desarrollo fetal y la pubertad. Las exposiciones a los DE durante estos períodos son a menudo difíciles de reconstruir, ocultando así cualquier relación causal que pueda existir.

Diversos productos químicos medio ambientales clasificados como DE, se les encuentra disponibles como pesticidas, textiles, combustibles, plásticos, fragancias, detergentes, lociones, pinturas e incluso en los alimentos. Dentro de los DE conocidos más comunes a los que el ser humano se encuentra expuesto están los ftalatos y el bisfenol A (BPA). El 2-etilhexil ftalato (DEHP) es uno de los derivados de ftalato más ampliamente usado. Se utiliza principalmente en materiales de construcción y en numerosos productos de cloruro de polivinilo (PVC), incluyendo prendas de vestir, envases de alimentos y bebidas, productos y equipos biomédicos.

El BPA se considera como un DE de tipo estrógeno, se usa generalmente como endurecedor de plásticos y se le encuentra en latas metálicas para alimentos y bebidas, las cuales están revestidas de una fina capa de BPA en la superficie interior, lo cual es esencial para prevenir la corrosión de la lata y la contaminación de los alimentos. Se han medido niveles de BPA en fetos y en recién nacidos y se ha descrito que se encuentra comúnmente expuestos ya que el BPA tiene la capacidad de traspasar la barrera placentaria. Se asume que el BPA ingresa a la madre a través de la ingestión. Posteriormente los recién nacidos se encuentran nuevamente expuestos al BPA por ingestión de leche materna o fórmula en botellas de plástico que lo contienen. La exposición prenatal y en la niñez al BPA puede estar asociada con un neurodesarrollo alterado, obesidad y pubertad precoz.

En un estudio realizado en niñas de Turquía que desarrollaron PPC, se realizó una búsqueda de las concentración séricas y urinarias BPA y se comparó con un grupo control de niñas de la misma edad sin desarrollo puberal. Se encontraron niveles marcadamente mayores en niñas que habían desarrollado PPC, sugiriendo que los ftalatos pueden tener un impacto positivo en el SNC para activar las vías moleculares y celulares que conducen al inicio de la PPC. La concentración del BPA no mostró diferencia significativa por lo que no se le pudo atribuir un papel en PPC para esta población. [11]

Etiopatogenia de la PPC. El mecanismo común de la pubertad precoz progresiva es la activación temprana de la secreción pulsátil GnRH, que da como resultado PPC. Esta forma de desarrollo sexual prematuro puede resultar de tumores hipotalámicos o lesiones del SNC o por una causa no explicable PPC idiopática. Por el contrario, la pubertad precoz periférica, tiene varias causas reconocidas, incluyendo tumores gonadotrópicos y adrenales, mutaciones activadoras en las vías gonadotrópicas, tumores que producen gonadotropina coriónica humana y exposición a esteroides sexuales exógenos.

En muchos casos de PPC orgánica, las lesiones del SNC se deben a patología intracraneal diagnosticada previamente, como ocurre en la hidrocefalia, pero en otros casos la PPC puede ser el primer síntoma de patología del SNC como ocurre con el hamartoma hipotalámico. El hamartoma hipotalámico es el tumor que tiene la causalidad más alta de desarrollar PPC orgánica. Los hamartomas son malformaciones congénitas compuestas por tejido del SNC heterotópico que está unido al hipotálamo posterior, proyectándose en la cisterna supraselar en la región del *tuber cinereum*. Se comportan como un generador ectópico de pulsos de GnRH independientemente de los mecanismos inhibitorios normales del SNC. Se diagnostican mejor mediante RMN, en la mayoría de los casos son de crecimiento lento, incluso pueden no crecer y pueden ser compatibles con una vida normal.

Dentro de las causas comúnmente asociadas a asociadas a PPC orgánica se incluyen Neurofibromatosis tipo 1, hidrocefalia, infecciones, otros tumores del SNC, tratamiento con radioterapia intracraneal, trauma encefálico entre otras lesiones orgánicas que alteran los ritmos neuronales que inhiben el generador de pulsos GnRH. [1][13][14]

Evaluación diagnóstica de PPC. El primer paso para evaluar a un niño con pubertad precoz es obtener una historia familiar completa (edad al inicio de la pubertad en los padres y hermanos) e historia personal, incluyendo la edad al inicio de la pubertad y la progresión de las manifestaciones puberales, y cualquier evidencia que sugiera posible disfunción del SNC como dolor de cabeza, aumento de la circunferencia de la cabeza, deterioro visual o convulsiones. El crecimiento debe ser analizado, porque la pubertad precoz progresiva se asocia casi invariablemente con un incremento en la velocidad de crecimiento. Una velocidad de crecimiento acelerada puede preceder al inicio de las manifestaciones puberales. La etapa del desarrollo puberal debe ser clasificada de acuerdo a las etapas descrito por el Dr. J. Tanner. El desarrollo del vello púbico depende de los andrógenos, que pueden ser producidos por los testículos en la PPC. La medición del volumen testicular discrimina la causa de pubertad. El volumen testicular aumenta tanto en la PPC como en la pubertad fisiológica. El volumen testicular no se ve afectado generalmente en los trastornos suprarrenales, pubarcas prematuras y otras causas de pubertad precoz periférica. El examen físico debe incluir una evaluación de signos de causas específicas de pubertad precoz, como lesiones cutáneas hiperpigmentadas que sugieren neurofibromatosis o el síndrome de McCune-Albright.

El diagnóstico de PPC se basa en la capacidad de detectar la activación del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal. La prueba de estimulación con GnRH es una herramienta que aprovecha el hecho de que una glándula hipófisis sensibilizada responde al estímulo de GnRH produciendo una gran elevación de gonadotropinas a diferencia de una hipófisis prepuberal que no responde de la misma forma. Aunque se disponen de algunas pruebas la más utilizada actualmente es el test de estimulación con agonista de GnRH con recolección sérica múltiple, en el que se usa en nuestro medio leuprolida. Una respuesta prepuberal a la estimulación GnRH se caracteriza clásicamente por una elevación de LH. La evaluación adicional de los pacientes con PPC incluye típicamente una resonancia magnética (RMN) del cerebro para descartar una lesión intracraneal. Una radiografía de edad ósea proporciona información importante sobre el grado de maduración del esqueleto y el potencial de crecimiento restante. La ecografía pélvica es útil para documentar el agrandamiento uterino y ovárico, la simetría ovárica o la presencia de quistes u otras anomalías ováricas. [1][13][14]

Tratamiento de PPC. La talla baja secundaria a la exposición prematura a los esteroides sexuales, es el principal evento desfavorable asociado con la pubertad precoz. Los datos históricos de los pacientes de PPC no tratados muestran tallas finales medias entre 151 y 156 cm en los niños y entre 150 y 154 cm en las niñas, siendo la pérdida de talla inversamente correlacionada con la edad al inicio de la pubertad.

El tratamiento está dirigido a suprimir la secreción de esteroides gonadales mediante tratamiento médico o la eliminación de la causa subyacente siempre que sea posible, para permitir la maduración sexual normal y el crecimiento estatural. El tratamiento de los problemas psicosociales derivados de la pubertad precoz y de comportamientos no deseados como el coito sexual temprano y el abuso de sustancias reportados son objetivos en el tratamiento de PPC.

La decisión de tratar depende de la edad al inicio de la pubertad, el ritmo de desarrollo puberal, la altura estimada de los adultos y el impacto psicológico del desarrollo sexual prematuro. El tratamiento es indiscutible en formas rápidamente progresivas, definidas sobre la base de criterios clínicos, radiológicos y bioquímicos, para el riesgo significativo de talla baja final, mientras que no es necesario en pacientes con formas lentamente progresivas que permiten lograr una talla adulta dentro del rango normal

Los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina son el tratamiento médico de elección para el CPP progresivo. Se derivan de la sustitución química en la posición 6 y 10 de la molécula GnRH nativa que aumenta su resistencia a la degradación enzimática y la afinidad al receptor GnRH que conduce a la desensibilización del receptor, resultando en la inhibición de la secreción de gonadotropina y el retorno de esteroides sexuales a niveles prepuberales. [1][13][14]

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Estudios recientes muestran que la etiología de la PPC en varones ha cambiado en los últimos años debido a un incremento en la frecuencia de PPC idiopática. La frecuencia de PPC con causas orgánicas subyacentes se encuentra en un rango que comprende entre el 73% al 94%; Sin embargo existen pocos estudios en los que se describan los factores relacionados con la aparición de PPC en hombres y esos estudios se encuentra limitados a poblaciones muy pequeñas. [3] En nuestra población no existen estudios que reflejen el estado actual de conocimiento en la evaluación de la PPC en hombres.

PREGUNTAS DE INVESTIGACION

¿Cuál es la frecuencia de PPC en varones con etiología orgánica e idiopática en el periodo de 2009 a 2017 en el Instituto Nacional de Pediatría?

¿Cuál es la frecuencia de las principales causas orgánicas de PPC?

JUSTIFICACION

La PPC en hombres ha sido una enfermedad muy poco estudiada de forma global y en nuestro país no hay reportes de frecuencia de PPC en varones en los últimos años. Realizar estudios acerca de la etiología de PPC, permitirá tener una nueva perspectiva epidemiológica de esta entidad en nuestro medio y ayudará a realizar un abordaje diagnóstico y terapéutico más preciso.

OBJETIVOS

GENERAL

Determinar la etiológica de la PPC en varones que fueron consultados en el Servicio de Endocrinología en el período comprendido de 2009 a 2017.

ESPECÍFICOS

Estimar la frecuencia de las principales causas orgánicas

MATERIAL Y MÉTODOS

CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION

Observacional, descriptivo y retrolectivo

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio Transversal

POBLACION OBJETIVO

Varones con sospecha de Pubertad Precoz.

POBLACION ELEGIDA

Pacientes pediátricos con diagnóstico de PPC que consultaron al servicio de endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2009 al 31 de diciembre de 2017.

SELECCIÓN DE LA MUESTRA

CRITERIOS DE INCLUSION

Varones menores de 9 años diagnosticados clínicamente por tener PPC caracterizado por crecimiento testicular mayor a 3cc con apoyo de otros signos clínicos como es la diferenciación genital a un Estadio de Tanner igual o mayor a 2, más otros signos clínicos de pubertad, además del apoyo de estudios auxológicos, edad ósea adelantada y criterios bioquímicos por activación del eje hipotalamo-hipofisis-gonadal al medir y encontrar concentraciones en rango puberal de LH, FSH y Testosterona.

Se incluyen pacientes que tienen inicio de pubertad pero que fueron captados con más de 9 años de edad pero su desarrollo puberal y la edad referida de los padres corresponde a que la aparición de la pubertad se presentó previo a 9 años.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con Pubertad Precoz Periférica (PPP). Definida como la presencia de caracteres sexuales secundarios pero que no desarrollan el estadio Genital de Tanner > a 2. Entidades comunes de PPP incluyen: Hiperplasia suprarrenal congénita, cáncer adrenal, exposición a andrógenos medioambientales. Tratamiento de reemplazo hormonal que predisponga a una maduración temprana

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

Recolección de datos: La muestra se obtuvo por medio de la búsqueda de los registros de los registros de Pubertad Precoz Central con el código CIE E-22.8 en la base de datos del archivo general del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de 2009 a 2017. Adicionalmente a esta búsqueda, se realizó una búsqueda del registro de los pacientes consultados con el Dx. De Pubertad Precoz en las agendas anuales del servicio de Endocrinología del INP. Con el número de registro se obtuvieron los expedientes en físico y se generó la captura de las variables deseadas en una hoja diseñada exprofeso para dicho fin. Las variables obtenidas se muestran en la tabla de variables. Véase más adelante. Las imágenes de RMN y Edad ósea se obtuvieron del sistema digital carestream y el registro de los estudios bioquímicos se obtuvieron del sistema Winlab, ambos conforman parte del sistema digital del registro hospitalario. La medición del volumen testicular se realizó utilizando la plantilla de elipsoides de $35^{\circ}16'$, utilizada por los Dres. Paulino Álvarez Navarro y Carlos Robles Valdés del Instituto Nacional de Pediatría. De acuerdo con los procedimientos habituales en el servicio de endocrinología, el peso corporal fue medido con una báscula digital. La medición de talla se realizó en la posición de pie con un estadímetro de pared, por personal capacitado para realizar somatometría en niños. Se utilizaron las gráficas de crecimiento de la CDC (Center for Disease Control and Prevention) para el registro e interpretación del crecimiento. Para calcular el IMC se utilizó la fórmula de peso en kilos dividido entre el cuadrado de la talla en metros. La interpretación de las desviaciones estándar se tomaron de las gráficas de la CDC. El estadio de Tanner puberal se determinó mediante inspección de un médico endocrinólogo y se clasificó usando la escala de Tanner para estadio puberal. La edad ósea se realizó mediante rayos X en proyección antero-posterior de la mano no dominante, y fue evaluada mediante comparación de las gráficas de Greulich y Pyle. Niveles de LH, FSH y Testosterona fueron analizados en muestras sanguíneas colectadas por la mañana. El análisis para la medición de niveles de estas tres hormonas fue por ensayo por inmunoquimioluminiscencia con los Kit comerciales IMMULITE 2000 System (Siemens, UK). La sensibilidad para el análisis de LH, FSH y Testosterona fue de 0.05 mIU/ml, 15 ng/dl, respectivamente.

Análisis estadístico: Con la información se elaboró una base de datos para su análisis. Los resultados se presentarán en tablas con frecuencias absolutas y relativas en gráficos con medidas de tendencia central y dispersión de las variables.

DESCRIPCION DE VARIABLES

Variable	Tipo	Unidad de medición	Definición conceptual
Edad al momento del Dx	Cuantitativa continua	Años y meses	Tiempo de vida del individuo en estudio al momento de conocer el diagnóstico de PPC
Edad de talla al diagnóstico	Cuantitativa continua	Años y meses	Tiempo hipotético de vida del individuo a la cual corresponde a la percentil 50 por la talla presentada al diagnóstico
Edad ósea	Cuantitativa continua	Años y meses	Tiempo de vida calculado por medio de la observación y el análisis de la maduración ósea de la mano no dominante
Talla	Cuantitativa continua	Centímetros y milímetros	Longitud total del individuo medido en posición de pie con técnica especializada
zTalla al momento del Dx	Cuantitativa continua	Desviaciones estándar	Dispersión de la media poblacional de la talla en una tabla de de la CDC.
zTalla para EO	Cuantitativa continua	Desviaciones estándar	Dispersión de la media poblacional de la edad ósea
Velocidad de crecimiento	Cuantitativa continua	Centímetros en 1 año	Relación del cambio de talla durante un año
Peso	Cuantitativa continua	Kilogramos	Masa expresada en kilogramos del individuo
IMC	Cuantitativa continua	Kg/m ²	Valor numérico que expresa el resultado del cociente del peso en kg dividido entre el cuadrado de la talla en metros del individuo
Puntuación z del IMC	Cuantitativa continua	Desviaciones estándar	Dispersión de la media poblacional del IMC para edad de un individuo
Talla Blanco Familiar (TBF)	Cuantitativa continua	Centímetros y milímetros	Valor numérico que expresa la estimación de talla final del individuo. Se calcula la media entre los

			valores de la talla del padre y la madre biológicos y se suman 6.5 cm.
Puntuación z de la TBF	Cuantitativa continua	Desviaciones estándar	Dispersión de la media poblacional de la TBF en varones
Volumen Testículo Derecho	Cuantitativa continua	Centímetros	Valor numérico del volumen testicular por medio de la medición del testículo derecho con un orquidómetro de los Drs. Robles y Álvarez.
Puntuación Z del Testículo Derecho	Cuantitativa continua	Desviaciones estándar	Dispersión de la media poblacional del volumen del testículo derecho para la edad
Volumen del Testículo Izquierdo	Cuantitativa continua	Centímetros cúbicos	Valor numérico del volumen testicular por medio de la medición del testículo izquierdo con un orquidómetro de los Dr. Robles y Álvarez.
Puntuación Z del Testículo Izquierdo	Cuantitativa continua	Desviaciones estándar	Dispersión de la media poblacional del volumen del testículo izquierdo para la edad
Estadio Tanner (Gonadal)	Cualitativa ordinal	Escala de Tanner en Estadios 1-5	Estadio del desarrollo de la madurez sexual genital descrita por Tanner
Longitud Pene	Cuantitativa continua	Centímetros y milímetros	Longitud de la medición del pene realizada con una cinta métrica , desde la sínfisis del pubis hasta la punta del glande, estando el pene en flacidez
Circunferencia Pene	Cuantitativa continua	Centímetros	Circunferencia del pene realizada con una cinta métrica, a nivel del tercio medio de su longitud y estando el pene en flaccidez
Índice de Volumen del pene (IVP)	Cuantitativa continua	Centímetros cúbicos	Valor numérico del volumen del pene el cual se calcula con la fórmula del volumen de un cilindro
Puntuación Z del IVP	Cuantitativa continua	Desviaciones estándar	Dispersión de la media poblacional del índice de volumen del pene para la edad
Aparición de pubarca	Cualitativa nominal dicotómica	Si / No	Presencia o no de aparición de vello púbico
Anormalidad morfológica del SNC (RMN)	Cualitativa nominal dicotómica	Normal / Anormal	Reporte radiológico de normalidad o anormalidad

Diagnóstico Neurológico subyacente	Cualitativa nominal	Descripción del diagnóstico	Nombre de la enfermedad neurológica diagnosticada
Niveles séricos de LH	Cuantitativa continua	mIU/ml	Niveles séricos de LH
Niveles séricos de FSH	Cuantitativa continua	mIU/ml	Niveles séricos de FSH
Niveles séricos de Testosterona	Cuantitativa continua	ng/dl	Niveles séricos de Testosterona total

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio siguió los principios de acuerdo a las directrices que establece las buenas prácticas clínicas (BPC), de la declaración universal sobre bioética y derechos humanos de la UNESCO; el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, y de acuerdo a la Declaración de Helsinki, adoptada por la 18ªdeg, Asamblea Médica Mundial (Helsinki, 1964), revisada por la 29 deg; Asamblea Médica Mundial (Tokio , 1975), enmendada por la 35ºdeg; Asamblea Médica Mundial (Venecia, 1983) y la 41º deg; Asamblea Médico Mundial (Hong Kong, 1989), donde debe prevalecer el bienestar individual de los sujetos sometidos a estudio, por sobre los intereses de la ciencia y de la comunidad.

Este estudio se lleva a cabo con la estricta observaciones de los principios científicos reconocidos y respecto manejando de forma anónima y confidencial los datos obtenidos.

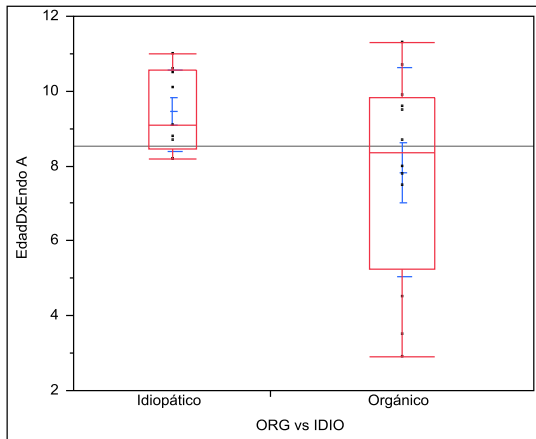
RESULTADOS

Se evaluó la frecuencia de Pubertad Precoz Central en varones que acudieron al servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de 2008 a 2017. Se revisaron todos los expedientes de pacientes con el diagnóstico confirmado con base en los criterios de inclusión y exclusión se obtuvo una muestra final de 21 pacientes; 12 pacientes presentaron etiología orgánica y 9 pacientes etiología idiopática. El análisis de los datos demográficos y auxológicos muestra que la edad tanto al momento de presentación de los síntomas como la de diagnóstico, es menor para el grupo de pacientes con etiología orgánica, con respecto a la talla para la edad y la edad ósea, se puede observar que esta es menor para el mismo grupo con respecto de la media calculada para todos los pacientes. Para el caso de los indicadores auxológicos se observa un comportamiento similar siendo el grupo de pacientes con etiología orgánica el que presenta los valores más bajos.

Tabla 1. Datos Demográficos y Auxológicos al Momento del Diagnóstico.

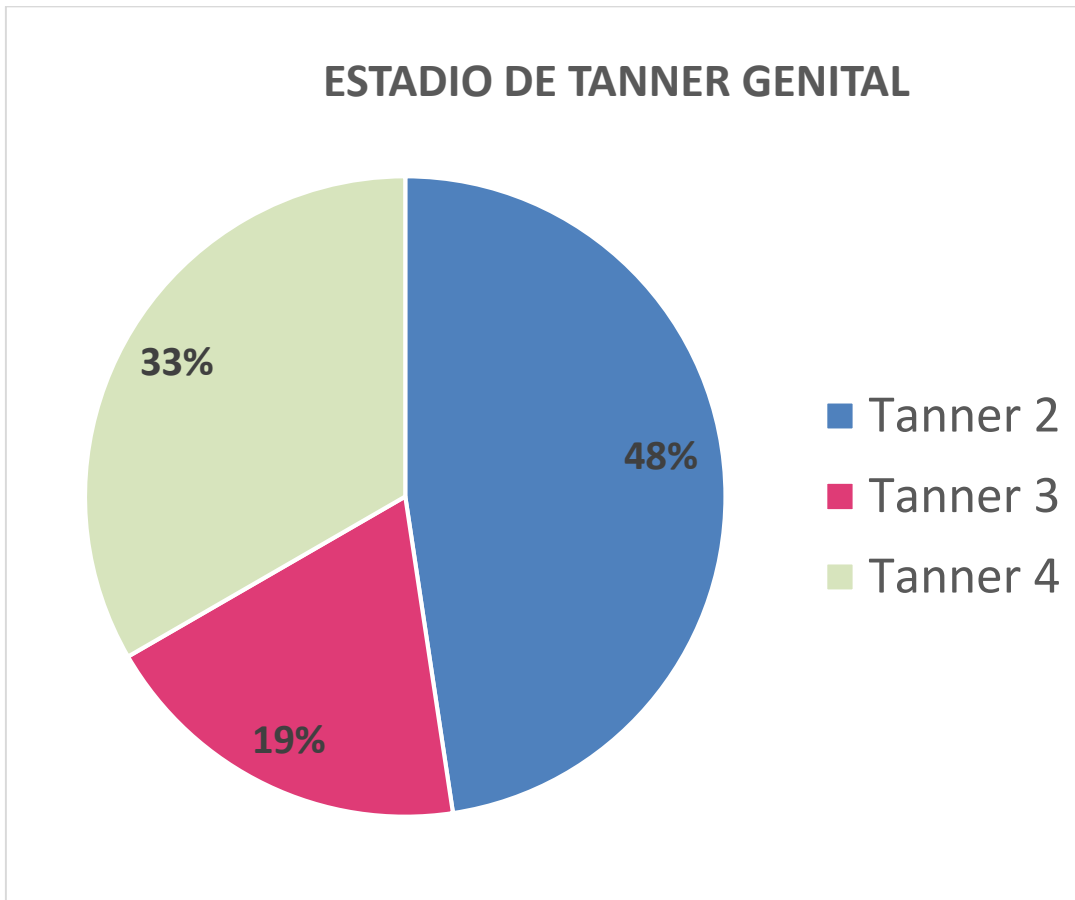
	<i>Todos los pacientes</i>	<i>Orgánicos</i>	<i>Idiopáticos</i>
Número de casos	21	12	9
Edad al momento del diagnóstico, años	8.5	7.84	9.4
Edad referida de presentación de PPC	7.7	7.1	8.6
Talla edad, años	9	8.3	9.3
Edad ósea, años	10.6	9.3	11.6
Talla DE	0.5	0.71	0.22
IMC	18.6	18.75	18.34
IMC DE	0.8	0.76	0.844
Talla Blanco familiar	167.8	166.36	169.6
TBF DE	-1	-1.29	-0.49
Vol. TD cc	8.8	7.75	10.5
TD z score	4.9	5.8	4.11
Vol. TI cc	8.6	7.6	9.78
TI z score	5.2	6.28	4.29
IVP cc	38.5	35.5	40.37
IVP z score	6.5	6.44	7.34

Edad de Presentación: La edad mínima de presentación para toda la muestra fue de 2.9 años, la edad máxima de 11.3 años. El grupo de los orgánicos presentó una edad mínima, media y máxima de 2.9, 8.3 y 11.3 años respectivamente. En el grupo de los idiopáticos 8.2, 9.1 y 11 años, respectivamente.



Gráfica 1. Edad de presentación de Pubertad Precoz Central. La media de edad de presentación general fue de 8.5 años. En la figura 1 se muestra la distribución de los datos, y se aprecia una mayor dispersión de la edad de presentación de los signos de Pubertad precoz en el grupo de pacientes con etiología orgánica.

Signos de Pubertad. Todos los pacientes incluidos en la muestra de estudio tuvieron un crecimiento testicular mayor a 3cc más otros signos clínicos de pubertad. De los signos de pubertad asociados, el desarrollo genital del pene representado como Estadio Genital de Tanner ≥ 2 presente en 19 de los 21 pacientes, la aparición de vello púbico en 12 pacientes.



Gráfica 2. Estadio de Tanner para toda la muestra. Se representa el porcentaje de todos los casos según el Estadio de Tanner Genital al momento del diagnóstico de PPC.

Reporte de imagen. Los estudios de Resonancia Magnética Nuclear revelaron que 10 de 21 pacientes presentaron alteración del SNC, este grupo de pacientes incluye en su totalidad al grupo de etiología orgánica mientras que los que presentaron reporte de normalidad se incluyeron en el grupo de idiopáticos. De los pacientes de etiología orgánica, se realizó una subdivisión, entre aquellos que presentaron lesiones ocupantes del SNC y a aquellos sin lesiones ocupantes pero con anomalías del SNC. Las lesiones ocupantes del sistema nervioso central fueron hamartomas hipotalámicos, microadenoma, astrocitomas y glioma del nervio óptico. Las anomalías del SNC fueron hidrocefalia y displasia septo-óptica. La Tabla 2 describe los casos que presentaron lesiones por RMN.

Tabla 2. Lesiones reportadas por RMN

	<i>n</i>
Glioma Nervio Óptico/Neurofibromatosis	1
Hamartoma Hipotalámico	2
Astrocitoma	2
Microadenoma hipofisario	2
ANORMALIDADES DEL SNC	
(LESIONES NO OCUPANTES)	
Hidrocefalia	2
Displasia Septo-Óptica	1

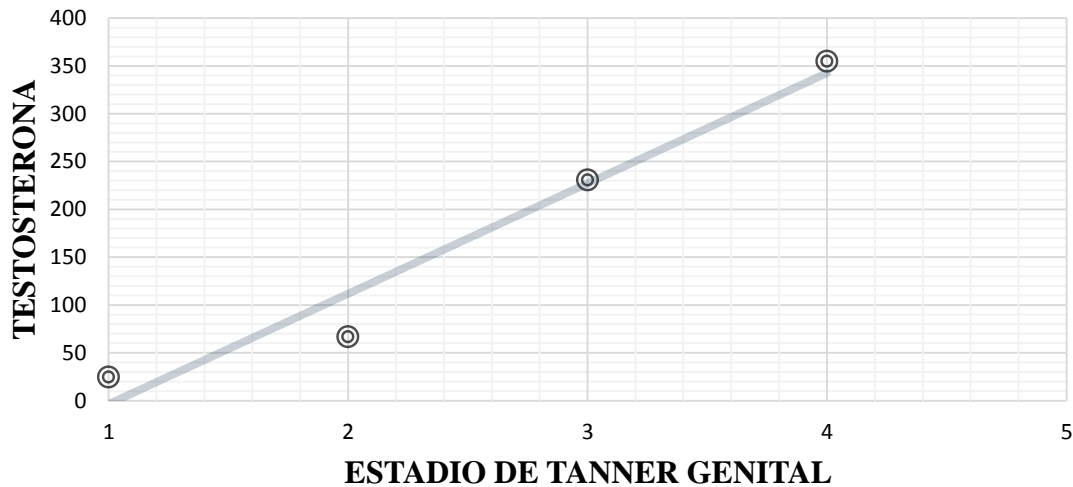
Alteraciones Neurológicas. Se registró que 4 pacientes presentaron disfunción neurológica, estos pacientes tuvieron valoración Neurología y tenían el diagnóstico de Retraso Psicomotor (RPM). El registro de los pacientes que presentaron RPM fueron asignados al grupo de los orgánicos. De los 4 con RPM, 2 pacientes tenían alteración orgánica y a los otros 2 pacientes no se les demostró alteración por RMN. Los 2 pacientes sin anomalías del SNC también fueron asignados al grupo de los orgánicos.

Estudios Bioquímicos. El análisis bioquímico reportó una media para FSH, LH y Testosterona de 3.33 mUI/ml, 1.23 mUI/ml y 190 ng/dl, respectivamente. La Gráfica 1 representa las concentraciones de Testosterona con relación al Estadio Puberal en toda la muestra.

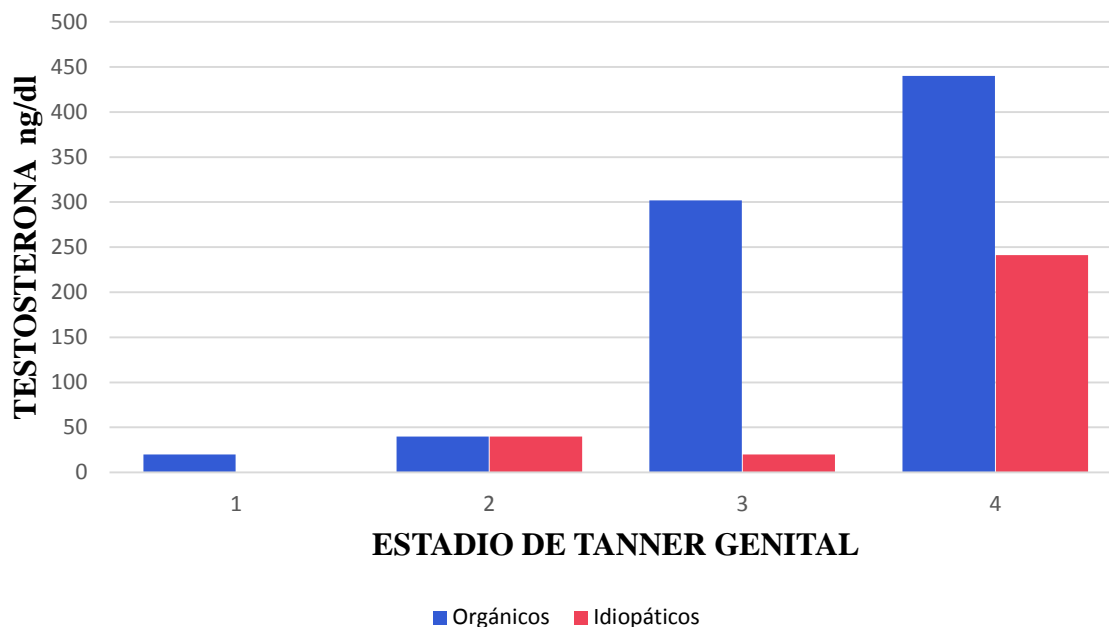
Tabla 3. Estudios de laboratorio al momento del diagnóstico

	Idiopáticos	Orgánicos	General
FSH basal mUI/ml	3.33	2.88	3.3
LH Basal mUI/ml	1.23	1.67	1.22
Testosterona basal ng/dl	190.4	236.02	129.6

Grafica 4. Niveles de Hormona Folículo Estimulante al momento del diagnóstico en toda la muestra. El gráfico de esferas describe a cada uno de los casos incluidos con una esfera. Las esferas azules representan a los orgánicos y las esferas naranja representan a los idiopáticos. La línea roja representa el valor de 1.92 mUI/ml como valor de corte que se ha estandarizado como apoyo de estudios bioquímicos para el diagnóstico de PPC en varones. Se observa que los valores de ambos grupos se encuentran alrededor del valor de referencia.



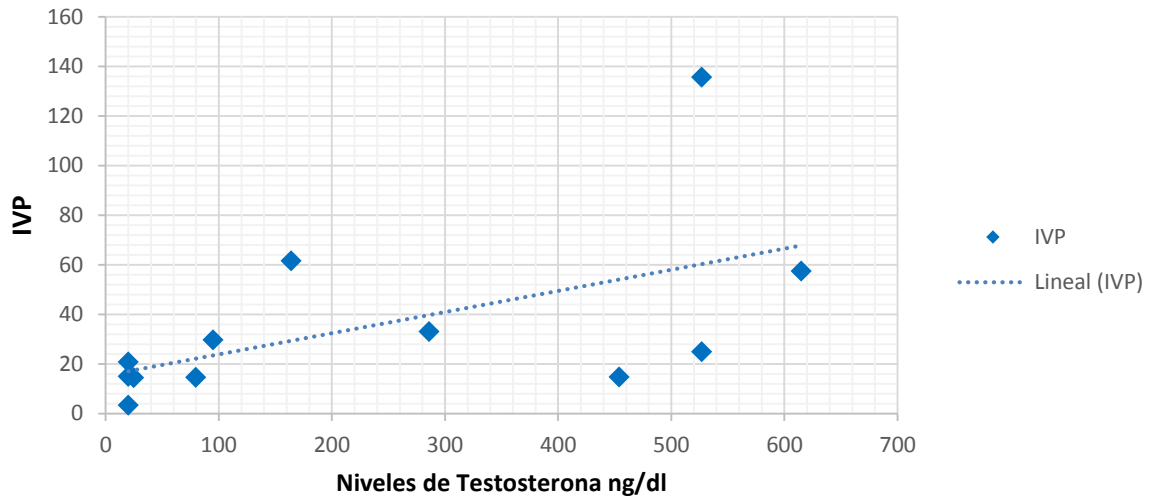
Grafica 3. Relación de las niveles de Testosterona con el Estadio de Tanner Genital para toda la muestra. Se reporta una mayor concentración de los niveles de Testosterona conforme avanza cada estadio de Tanner Genital para ambos grupos. Los niveles de testosterona correlación positivamente de una forma importante con el estadio de Tanner Genital.



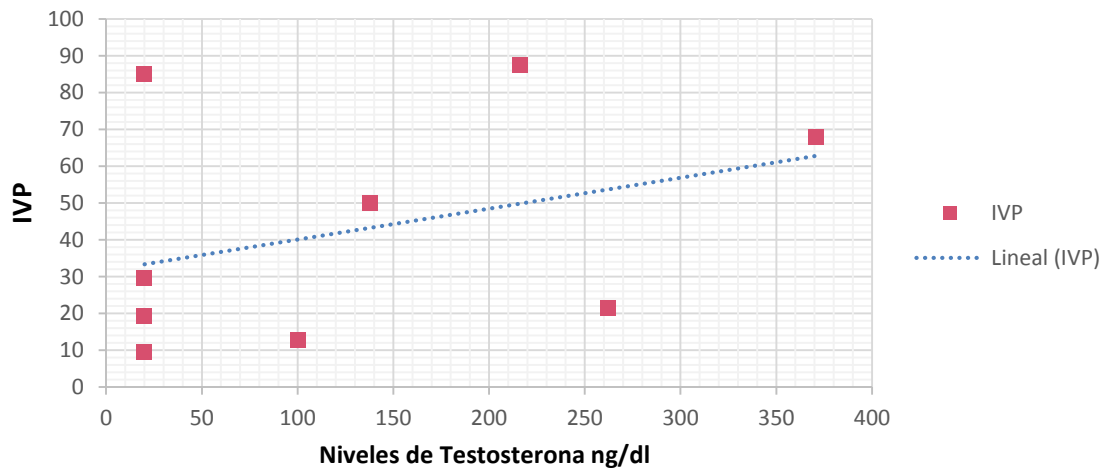
Grafica 4. Relación de las niveles de Testosterona con el Estadio de Tanner Genital por Grupos. Los niveles de testosterona incrementan conforme avanza cada estadio de Tanner Genital principalmente para el grupo de los Orgánicos. El grupo de los idiopáticos muestra una estabilización en las concentraciones de testosterona en el Estadio 2 y 3 para tener un incremento en el estadio 4.

Correlación entre el Índice de Volumen del Pene (IVP) y los niveles de testosterona

	Variable	Media	Desviación Estándar	Correlación	Significancia Probabilística	<i>n</i>
ORGANICOS	Niveles de Testosterona	236.0	233.00	0.550	0.005	12
	IVP	35.5	36.07			
IDIOPATICOS	Niveles de Testosterona	129.6667	128.5807	0.367137	0.3311	9
	IVP	41.61556	31.81869			



Grafica 5. Índice de Volumen del Pene con relación a los niveles de testosterona en el grupo de orgánicos. Se muestra la medición del IVP para cada caso representado por los rombos. Se muestra una correlación positiva entre estas dos variables con tendencia a la significancia estadística.



Grafica 6. Índice de Volumen del Pene con relación a los niveles de testosterona en el grupo de idiopáticos. Se muestra la medición del IVP para cada caso representado por los cuadros rojos. Se muestra una correlación poco positiva entre estas dos variables, no hay significancia estadística.

Tabla 5. Incidencia de PPC Orgánica vs Idiopática en diferentes estudios

Investigador	Orgánicos	Idiopáticos	<i>n</i>	Cociente Orgánicos / Idiopáticos
Thamdrup (1961)	7	4	11	1.8
Sigurjonsdottir & Hayle (1968)	16	8	24	2
University of California (1981)	26	13	39	2
Pezcovitz (1985)	18	2	20	9
Rizzo (2000)	4	8	12	0.5
De Sanctis (2000)	18	27	45	0.7
Chematilly (2001)	19	7	26	2.7
Rohani (2010)	2	1	3	2
Alikasifoglu (2016)	26	74	100	0.4

DISCUSIÓN

La falta de estudios poblacionales actuales no permite conocer la frecuencia de presentación de PPC en varones. Antes del año 2000 los estudios de prevalencia de PPC en varones reportaba prevalencias entre el 73 al 94% de causas orgánicas, como se muestra en la Tabla 5. [3]

El presente estudio, incluyó 21 casos de PPC atendidos en un solo centro hospitalario de referencia de la Ciudad de México en un periodo de 9 años (2008-2017). La frecuencia de las causas orgánicas fue del 57%. El estudio de Alikasifoglu et al. en Turquía, ha sido el mayor estudio de varones con PPC, en su muestra incluyó 100 pacientes, y reportó el 26% de frecuencia de las causas orgánicas. De forma similar Rizzo et al. Encontraron causas orgánicas en el 25%, sin embargo solo incluyó 12 casos en su estudio. Estos dos estudios reportan las tasas de frecuencia más baja para casos orgánicos.

La tasa de frecuencia en nuestro estudio, aun cuando los casos Orgánicos constituyen poco más de la mitad de los casos, se reporta una frecuencia no esperada comparando las frecuencias de los estudios previos al año 2000. Esta frecuencia que presentamos, sugiere que en nuestro medio también existe una tendencia de incremento de los casos idiopáticos tal y como lo han mostrado los últimos estudios en otras poblaciones. [3][25]

Con relación a la captación de los pacientes, sólo 8 de los 21 pacientes fueron evaluados por Endocrinología de forma primaria por pubertad precoz; los otros 13 eran pacientes previamente atendidos por alteraciones neurológicas subyacentes y que al momento de identificar signos sugestivos de pubertad precoz fueron referidos a Endocrinología en donde posterior a su evaluación se confirmó el diagnóstico de PPC. Sólo un paciente sin afectación neurológica, era seguido por Osteogénesis Imperfecta en Endocrinología, el cual se diagnosticó PPC como un hallazgo al encontrar un volumen testicular mayor a 3cc en una exploración de rutina.

Debido a que 13 de los pacientes ya eran atendidos en el hospital principalmente por causas neurológicas, este estudio presenta un sesgo de selección el cual es confinado a una población captada en un hospital de referencia, y que en nuestro estudio tiende a sobreestimar la frecuencia de los casos Orgánicos. Las principales limitaciones de nuestro estudio son, el pequeño tamaño de la muestra y la presencia del sesgo de selección; Estas limitaciones, hace improbable que los resultados que reportamos, demuestren el estado real de PPC en la población mexicana en general. Sin embargo, puede constituir un referente inicial que invite a realizar estudios poblacionales que ayuden a reflejar con mayor certeza el estado real de la PPC en varones en población mexicana.

El reporte del aumento de casos idiopáticos por otros autores los han atribuido a una mejor conciencia de la PPC entre los médicos de primer contacto y a un mejor acceso a la atención especializada. Además, en los últimos años como resultado del uso común de los medios de

comunicación como la televisión e internet existe acceso a la información que genera conocimiento de los padres sobre la pubertad temprana y la inquietud de buscar consejo médico. [3]

La edad al diagnóstico de PPC que se reporta en este estudio, muestra que las causas orgánicas fueron diagnosticadas a una edad menor comparada con las causas idiopáticas. Brauner et al. y otros autores que han realizado estudios de frecuencia de PPC en hombres y en mujeres han demostrado que la presentación de la pubertad es menor en los pacientes con PPC orgánica. Nuestros resultados en contraste con los reportes de la literatura permite inferir que entre más temprana sea la PPC, la posibilidad de que se trate de una causa orgánica es mayor y por lo tanto se considera urgente realizar el estudio de imagen por TAC o RMN. [17] [24] [30]

Como se muestra en los resultados representados en la Gráfica 1, los casos idiopáticos muestran una distribución más homogénea, además de que todos los pacientes de este grupo fueron reportados después de los 8 años; esto no fue así para el caso de los Orgánicos quienes tienen una distribución de edad al diagnóstico mucho más amplia, sugiriendo que el Dx de PPC por una causa orgánica puede presentarse durante toda la infancia y será determinado por la edad de presentación de la causa neurológica subyacente para cada caso. En nuestro estudio, el reporte de RMN mostró que 7 de 10 casos con una patología orgánica tenían lesiones ocupantes de espacio, mientras que 3 casos tenían anomalías del desarrollo del SNC. Tres lesiones ocupantes de espacio en este estudio tuvieron una distribución igual presentándose 2 casos para cada tipo de lesión, hamartoma, astrocitoma y adenoma hipofisario y las lesiones no ocupantes hidrocefalia y DSO son alteraciones neurológicas comúnmente reportadas en estudios de frecuencia de PPC tanto en hombres como mujeres. [18][19][20]

Todos los casos orgánicos se incluyeron independientemente del momento de la detección de la lesión orgánica subyacente. Siempre se debe tener en cuenta que existe una cantidad significativa de pacientes con una lesión del SNC a los que se les diagnosticó PPC durante el seguimiento. Los valores basales de LH, la cual se ha empleado como el mejor marcador bioquímico predictivo del inicio de la pubertad. En este estudio se observó una mayor concentración de esta hormona al momento del diagnóstico en el grupo de los Orgánicos. Los niveles de LH por arriba de su valor de corte sugiere activación del eje hipotalámico-hipofisario-gonadal, sin embargo se conoce que las concentraciones de LH se mantiene en concentraciones desorganizadas en los diferentes estadios de Tanner y no correlacionan con el estadio puberal. [23]

Con relación a los niveles de testosterona se observó que incrementan conforme avanza cada estadio de Tanner Genital principalmente para el grupo de los Orgánicos. Así mismo el crecimiento del pene medido por el IVP presenta correlación con los niveles de testosterona para el grupo de los orgánicos, pero no así para el grupo de los idiopáticos. Esto sugiere que la participación de la elevación de testosterona tiene una influencia mayor cuando la PPC depende de una activación por

una causa orgánica más que una activación temprana del eje de forma anticipada pero sin una alteración morfológica visible. En otras palabras se puede inferir que el crecimiento del pene es muy dependiente de testosterona cuando la activación se produce por una causa orgánica.[21][22]

CONCLUSIONES

En el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de 2008 a 2017 se registraron 21 casos de PPC, de los cuales 12 pacientes fueron asignados al grupo de los orgánicos (57%) y 9 pacientes asignados al grupo de los idiopáticos (43%).

Las causas orgánicas de PPC en varones más comunes en los últimos 9 años en el Instituto Nacional de Pediatría dentro de las masas ocupantes son adenomas hipofisarios, microadenomas hipofisarios, astrocitomas y glioma del nervio óptico. Los casos de PPC de origen orgánico por anomalías del desarrollo del SNC que encontramos en este estudio fueron hidrocefalia y displasia septo-óptica. Las causas orgánicas sin presencia de lesión demostrable cursaron con Retraso Psicomotor.

El presente estudio observó que las causas orgánicas de PPC presentan concentraciones más elevadas de testosterona y que tienen una correlación con el volumen del pene al momento del diagnóstico de PPC. Esta correlación sugiere que la testosterona puede tener un papel con mayor predominancia en las causas orgánicas que en las causas idiopáticas, y que en este último grupo el crecimiento del IVP tiene una participación mediada con mayor predominio otros factores no medidos en este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del presente estudio señalan que no existió conflicto de intereses para la realización de este estudio.

BIBLIOGRAFIA

1. Grumbach MM, Styne DM: Fisiología y Trastornos de la Pubertad. Williams Tratado de Endocrinología. 13th Ed. Philadelphia: Elsevier 2017. pp. 1975–2001. ISBN: 9788491131014
2. Gamble, J: Puberty Early Starters. *Nature* 2017;550(10):1-3
3. Alikasifoglu, A., Vuralli, D., Gonc, E., Ozon, A. and Kandemir, N: Changing Etiological Trends in Male Precocious Puberty: Evaluation of 100 Cases with Central Precocious Puberty over the Last Decade. *Horm Res Paediatr*, 2015;83(5):340-344
4. Marques P, Skorupskaite K, Rozario KS, et al. Physiology of GnRH and gonadotropinsecretion. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth, MA: MDText.com, Inc.; 2015. pp. 1–55
5. Sørensen, K., Mouritsen, A., Aksglaede, L., Hagen, C. P., Mogensen, S. S., Juul, A. Recent secular trends in pubertal timing: Implications for evaluation and diagnosis of precocious puberty, *Horm Res Paediatr* 2012;77(3):137–145
6. Macedo, D. B., Silveira, G., Bessa, D. S., Brito, V. N., Latronico, A.C: Sexual precocity. Genetic bases of central precocious puberty and autonomous gonadal activation. *Endocr Develop* 2016;29:50–71
7. Durand, A., Bashamboo, A., McElreavey, K., Brauner, R: Familial early puberty: presentation and inheritance pattern in 139 families. *BMC Endocr Disord* 2016;16(1):50
8. Chen C., Zhang Y., Sun, W., Chen, Y., Jiang, Y., Song: Investigating the relationship between precocious puberty and obesity : a cross-sectional study in Shanghai. (China) *Bmjopen*, 2016;7:1-7
9. Teilmann, G., Pedersen, C. B., Skakkebaek, N. E., & Jensen, T. K. (2006). Increased Risk of Precocious Puberty in Internationally Adopted Children in Denmark. *Pediatrics* 2006;118(2):391–399
10. Teilmann, G., Boas, M., Petersen, J. H., Main, K. M., Gormsen, M., Damgaard, K., Jensen, T. K. Early pituitary-gonadal activation before clinical signs of puberty in 5- to 8-year-old adopted girls: A study of 99 foreign adopted girls and 93 controls. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(7):2538–2544
11. Blumberg, B., Iguchi, T., Odermatt, A. Endocrine disrupting chemicals. *J Ster Biochem Mol Biol* 2001;127:1-289
12. Buluş, A., Aşci, A., Erkekoglu, P., Balci, A., Andiran, N. and Koçer-Gümüşel, B. The evaluation of possible role of endocrine disruptors in central and peripheral precocious puberty. *Toxicol Methan Meth* 2016;26(7):493-500

13. Nakamoto, J. *Precocious Puberty en De Groot. Endocrinology: Adult and Pediatric* 7th. Ed. Elsevier 2016. pp. 2130-2141. ISBN:9780323189071
14. Haddad, N.G., Eugester, E.A: *Reproductive Endocrinology And Sexual Function. De Groot. Endocrinology: Adult and Pediatric* 7th. Elsevier 2016. PP. 2130-2141. ISBN:9780323189071
15. Farzaneh R, Shadab S, Fatemeh S: Etiology of precocious puberty, 10 years study in Endocrine Reserch Centre (Firouzgar), Tehran. Iran J Reprod Med. 2012;10(1):1-6
16. Teilmann G, Pedersen CB, Jensen TK, Skakkeback NE, Juul A: Prevalence and incidence of precocious pubertal development in Denmark. *Pediatrics* 2005;116:1323-1328
17. Brauner R, Couto-Silva AC, Chemaitilly W, Adan L, Trivin C: Central precocious puberty in girls: prediction of the etiology. *Arch Pediatr* 2005;12:1661–1664
18. Chemaitilly W, Trivin C, Adan L, Gall V, Sainte-Rose C, Brauner R: Central precocious puberty: clinical and laboratory features. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54:289–294
19. Christoforidis A, Stanhope R: Girls with gonadotrophin-dependent precocious puberty: do they all deserve neuroimaging? *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005;18:843–844
20. Kaplowitz P: Precocious puberty in girls and the risk of a central nervous system abnormality: the elusive search for diagnostic certainty. *Pediatrics* 2002;109:139–141
21. Boas M, Boisen KA, Virtanen HE, et al. Postnatal penile length and growth rate correlate to serum testosterone levels: a longitudinal study of 1962 normal boys. *Eur J Endocrinol* 2006;154(1):125–129
22. Veldhuis JD, Pincus SM, Mitamura R, et al. Developmentally delimited emergence of more orderly luteinizing hormone and testosterone secretion during late prepuberty in boys. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(1): 80-89
23. Demir A, Voutilainen R, Juul A, et al. Increase in first morning voided urinary luteinizing hormone levels precedes the physical onset of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2963-2967
24. Pescovitz OH, Comite F, Hench K, Barnes K, McNemar A, Foster C, Kenigsberg D, Loriaux DL, Cutler GB Jr: The NIH experience with precocious puberty: diagnostic subgroups and response to short-term luteinizing hormone releasing hormone analogue therapy. *J Pediatr* 1986;108:47–54
25. Rizzo V, De Sanctis V, Corrias A, Fortini M, Galluzzi F, Bertelloni S, Guarneri MP, Pozzan G, Cisternino M, Pasquino AM: Factors influencing final/near-final height in 12 boys with central precocious puberty treated with gonadotrophin-releasing hormone agonists. Italian Study Group of Physiopathology of Puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13(suppl 1):781–786