



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

Evolución de la pubertad precoz
central en niñas atendidas en el
Departamento de Endocrinología del
Hospital Infantil de México Federico
Gómez antes y durante la pandemia
por COVID-19

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

Dra. Gina Luz Peñaranda Vargas

TUTORES:

Dra. Leticia García Morales

Dra. Violeta Torres Rodríguez



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2024





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

HOJA DE FIRMAS

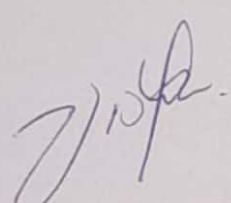
DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA

Director de Enseñanza y Desarrollo Académico
Hospital Infantil de México Federico Gómez



DRA. LETICIA MARGARITA GARCÍA MORALES

Tutora de tesis
Médico adscrito al Departamento de Endocrinología
Hospital Infantil de México Federico Gómez



DRA. VIOLETA TORRES RODRIGUEZ

Tutora de tesis y asesora metodológica
Médico adscrito al Departamento de Endocrinología
Hospital Infantil de México Federico Gómez

DEDICATORIAS

Este trabajo va dedicado a mi familia, quienes han sido testigo de todo el amor y dedicación puesto en cada uno de mis proyectos.

Han sido mi apoyo en los momentos más vulnerables y me han acompañado en el día a día de este caminar. A pesar de la distancia, siempre los sentí junto a mí, y eso hizo posible lograr esta meta.

A los amigos, que conocí en este hermoso país, México, gracias por siempre brindarme todo su apoyo, permitirme soñar y creer en mí.

Para mis maestros, los de ahora y los de siempre, que me han acompañado en toda mi vida académica. Gracias por todos los conocimientos impartidos. A mis tutoras de tesis, gracias por su apoyo para la realización de este trabajo.

Por último y no menos importante, gracias a los pacientes y sus familias, porque sus sonrisas hacen que todo esto valga la pena.

ÍNDICE

I. MARCO TEÓRICO	5
1.1. FISIOLÓGÍA DE LA PUBERTAD	5
1.2. INICIO DE LA PUBERTAD	7
1.3. MECANISMOS QUE REGULAN EL INICIO DE LA PUBERTAD	9
1.4. ALTERACIONES DE LA PUBERTAD	11
1.4.1. PUBERTAD PRECOZ CENTRAL	12
II. ANTECEDENTES	26
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	28
IV. PREGUNTA DE INVESTIGACION	29
V. JUSTIFICACIÓN	29
VI. HIPÓTESIS DE TRABAJO	30
VII. OBJETIVOS	30
7.1. OBJETIVO GENERAL	30
7.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	30
VIII. MÉTODOS	31
8.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	31
8.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	32
8.3. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	32
IX. DESCRIPCIÓN GENERAL	32
X. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	33
XI. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	34
XII. RESULTADOS	53
XIII. DISCUSIÓN	57
XIV. CONCLUSIONES	60
XV. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	61
XVI. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	62
XVII. CONSIDERACIONES ÉTICAS	62
XVIII. REFERENCIAS	64

I.MARCO TEÓRICO

La pubertad es la fase del desarrollo en la cual los individuos de una especie adquieren la madurez sexual. Es un complejo proceso biológico de transición entre la infancia y la edad adulta, regulado por diferentes elementos, entre los que destacan: factores genéticos, nutricionales, ambientales y socioeconómicos. Durante esta etapa, los niños y niñas desarrollarán importantes cambios corporales y conductuales para alcanzar la maduración de los caracteres sexuales secundarios, su talla adulta y la capacidad de reproducción (1).

La pubertad se inicia con la aparición de caracteres sexuales secundarios. En niñas, se inicia con la aparición del botón mamario, mientras que, en los niños, por el aumento del volumen testicular (mayor o igual a 4 cc). Este rango de normalidad de aparición de estos caracteres sexuales secundarios viene definido por criterios estadísticos, aconteciendo entre los 8 y 13 años en niñas, y entre los 9 y 14 años en niños. En ambos sexos, la aparición del vello púbico puede comenzar antes, junto con o después del inicio clínico de la pubertad. (1,2,3)

1.1. FISIOLÓGÍA DE LA PUBERTAD.

La ontogenia del eje hipotálamo-hipófisis -gonadal muestra características particulares que incluyen una maduración funcional incompleta durante la vida intrauterina y posnatal temprana, quiescencia funcional durante la infancia y una maduración final durante la pubertad. Las neuronas secretoras de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) se desarrollan a partir del epitelio de la placoda olfatoria y migran a lo largo de las fibras nerviosas hasta el hipotálamo fetal a los 40 días de gestación. La hipófisis comienza la producción de gonadotropinas, FSH y LH, a las 9 semanas de gestación. La LH y FSH se vuelve detectable en sangre fetal entre las 12 y 14 semanas de gestación. En la vida posnatal, la kisspeptina y su receptor (KISS1R) modulan la actividad neuronal de la GnRH, pero la secreción temprana de LH y FSH es independiente de la GnRH y la kisspeptina y se vuelve

inducida por la GnRH solo después de la semana 30 de gestación. Los niveles de gonadotropinas alcanzan su punto máximo a mitad a las 34-38 semanas de gestación, luego disminuyen gradualmente y se suprimen en los recién nacidos a término. Este patrón previamente descrito está relacionado con el aumento progresivo de los estrógenos placentarios al final de la gestación, suprimiendo la actividad del eje hipotálamo -hipofisario -gonadal fetal (3).

Unos días después del nacimiento, la eliminación rápida de los estrógenos placentarios de la circulación provoca la desaparición de la retroalimentación negativa en el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal (HHG) y las gonadotropinas en el recién nacido comienzan a aumentar. En los lactantes varones, la LH sérica alcanza valores máximos entre la segunda y la décima semana de vida. Posteriormente, la LH disminuye gradualmente y alcanza el rango prepuberal bajo alrededor de los 6 meses de edad. En las niñas predomina la FSH con un pico entre 1 semana y 3 meses, mientras que LH prevalece en niños. La LH desciende en las niñas al mismo tiempo que en los niños. En los niños, la FSH disminuye al rango prepuberal al cuarto mes de vida, mientras que la FSH en las niñas se mantiene alta hasta los 2 años de edad (3). En los niños la secreción de testosterona aumenta gradualmente con un pico entre 1 y 3 meses y luego cae a niveles prepuberales a los 6 meses. En las niñas a partir de la segunda semana de vida aumentan los niveles de estradiol y se mantienen elevados al menos hasta el sexto mes de vida. Lo anteriormente descrito, es denominado “minipubertad”, después de esta actividad postnatal, el eje HHG queda inactivo (4,5).

El primer cambio biológico que demuestra la reactivación del eje HHG en la pubertad es el aumento en los pulsos nocturnos de LH en los niños antes del desarrollo clínico del estadio 2 genital o mamario de Tanner. Durante esta reactivación del eje, se desarrolla gradualmente una interacción dinámica entre la producción central de GnRH y gonadotropinas y producción de esteroides sexuales gonadales, con maduración progresiva de la retroalimentación negativa y positiva. Esta reactivación biológica del eje gonadotropo ocurre antes en las niñas que en los niños y el patrón de reactivación no es idéntico en ambos sexos. La secreción de

testosterona aumenta poco después del aumento de la concentración plasmática de LH y FSH. En las niñas, el estradiol aumenta junto con el aumento de LH y FSH (4).

1.2. INICIO DE LA PUBERTAD

La activación de la secreción pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropina hipotalámica (GnRH) es el sello endocrino del inicio de la pubertad. Una vez comienza la pubertad, el hipotálamo inicia la secreción pulsátil de GnRH. En respuesta a esta hormona, las células gonadotropas de la hipófisis anterior liberan FSH y LH. Los esteroides sexuales (estrógenos, progesterona y testosterona) y algunos péptidos, como las inhibinas de origen gonadal y activinas y folistatinas de origen hipofisiario, modifican a su vez la secreción de gonadotropinas por mecanismos de retroalimentación. La LH estimula la producción de androstenediona por las células de la teca en el ovario y de testosterona por las células de Leydig en los testículos, mientras que la FSH induce la activación de la aromatasa en las células de la granulosa del ovario para la síntesis de estradiol, y en los testículos promueve el crecimiento de las células de Sertoli y de la secreción de sustancias para la espermatogénesis (6).

La actividad neuronal de GnRH está bajo el control de varios neurotransmisores y neuropéptidos, y el inicio de la pubertad se desencadena por una disminución de las señales inhibitorias y la amplificación de las entradas excitatorias, lo que lleva a una mayor frecuencia y amplitud de los pulsos de GnRH. El inicio de la pubertad también se correlaciona con un aumento de la señalización de kisspeptina en el hipotálamo que se debe a un aumento de la síntesis de la misma, así como a una mayor capacidad de respuesta de las neuronas GnRH a la estimulación de esta hormonal (6,7).

De manera crucial, la expresión hipotalámica de KISS1(gen de kisspeptina) y el ARNm del receptor de kisspeptina (KISS1R) aumenta drásticamente en la pubertad en los primates, mientras que la amplitud de secreción de kisspeptina y la frecuencia

del pulso aumentan al comienzo de la pubertad. Las neuronas GnRH expresan KISS1R y son muy sensibles a la kisspeptina. La mayoría de las células de kisspeptina están ubicadas en el área preóptica y el núcleo infundibular (IFN) (6).

En el IFN, el 75% de las células de kisspeptina coexpresan dos neuromoduladores específicos, neuroquinina B (NKB) y dinorfina y esta subpoblación de neuronas kisspeptina se denomina neuronas kisspeptina, neuroquinina B y dinorfina (KNDy). Las neuronas KNDy están interconectadas, lo que sugiere la presencia de autorregulación entre NKB (estimuladores) y dinorfina (inhibidores), cuyas funciones son el ajuste fino de la secreción de kisspeptina y, en consecuencia, la liberación de GnRH (5).

La dinorfina inhibe la liberación de GnRH y, en conjunto, se cree que estos péptidos desempeñan un papel fundamental en el generador de impulsos GnRH (4).

La kisspeptina envía señales directamente a las neuronas GnRH para controlar la liberación pulsátil de GnRH. (4)

La mayoría de las neuronas GnRH expresan el receptor de kisspeptina y las neuronas de kisspeptina expresan receptores de esteroides, incluido el receptor de estrógeno alfa, el receptor de progesterona y el receptor de andrógenos. Estas neuronas son importantes para la retroalimentación negativa y positiva de las hormonas esteroides en el eje gonadotropo. (4,6,7)

Por otro lado, los niveles de GABA en la eminencia media del tallo en prepúberes son altos antes de la secreción de GnRH y disminuyeron gradualmente durante la pubertad, mientras que en paralelo se ha observado un aumento gradual en el tono de glutamato. El glutamato deshidrogenasa se vuelve más abundante en el hipotálamo en la pubertad, lo que conduce a mayor disponibilidad del glutamato (7).

La GnRH estimula la producción de la secreción de LH y FSH de las células gonadotrofas al unirse a un receptor de la superficie celular. Mientras la estimulación episódica de GnRH aumenta la secreción de gonadotropinas, la infusión continua de GnRH disminuye la secreción de LH y FSH y regula a la baja los receptores

hipofisiarios para GnRH. Este fenómeno constituye el mecanismo de acción de los análogos de GnRH en el tratamiento de la pubertad precoz central (PPC) (4).

1.3. MECANISMOS QUE REGULAN EL INICIO DE LA PUBERTAD

El inicio de la pubertad es muy sensible al estado nutricional y a las reservas de energía, y esta información metabólica se transmite a las neuronas GnRH.

El estado nutricional, la adopción, la migración geográfica y el bienestar psicosocial tienen un efecto sobre el momento en que inicia la pubertad. La edad del inicio de la pubertad en la mayoría de los países del mundo desarrollado ha mostrado una rápida disminución en la primera mitad del siglo XX, más notable en las niñas (2,4).

Estas tendencias se han mostrado menos claramente en los niños. Mucho se ha dicho acerca de esta tendencia secular observada hacia una edad más temprana de inicio de la pubertad en el mundo desarrollado. Los cambios nutricionales claramente tienen un papel importante, como lo demuestra la correlación positiva entre la edad de inicio de la pubertad y el tamaño corporal en la niñez, particularmente en las niñas. (4) La edad más baja tanto del desarrollo mamario (B2) como de la menarquia se ha asociado sistemáticamente con un aumento de la masa corporal.

Por el contrario, la desnutrición en las mujeres puede provocar un retraso tanto en el inicio como en la velocidad de progresión de la pubertad (2).

Un mayor IMC en los niños lleva a una pubertad más temprana. Sin embargo, en algunos casos la obesidad puede conducir a una pubertad más tardía debido a la supresión del eje HPG a través de la adiposidad que conduce a un exceso de actividad de la aromatasa y una mayor conversión de testosterona en estrógeno en los niños (4).

La relación entre la masa grasa y el inicio de la pubertad esta mediada, en parte, por las acciones permisivas de la leptina, un regulador clave de la masa corporal, producido a partir del tejido adiposo blanco (WAT) (4,7)

Las concentraciones séricas de leptina aumentan en la pubertad temprana. La leptina regula las neuronas GnRH indirectamente por su acción sobre el hipotálamo a través de células que son aferentes a las neuronas GnRH, como las neuronas del GABA que expresan LepR, o a través de las neuronas kisspeptina/ neuropéptido Y (NPY) (4,8).

La grelina y otros péptidos derivados del intestino también forman parte del mecanismo por el cual la homeostasis energética regula el desarrollo reproductivo. La grelina es el ligando endógeno del receptor del secretagogo de hormona de crecimiento (GH) y se produce principalmente en la mucosa gástrica. La grelina circula en la sangre y estimula la secreción GH, prolactina y hormona adrenocorticotrópica de la hipófisis, así como el control hipotalámico de la ingesta de alimentos (4,8).

Tanto el bajo peso al nacer como la prematuridad se asocian con un inicio más temprano de la pubertad, particularmente en aquellos niños con un aumento rápido de talla o peso en los primeros 2 años de vida (crecimiento recuperador).

Si bien, hay evidencia contundente sobre la relación del estado nutricional y el inicio de la pubertad, otros autores han sugerido mecanismos independientes de la grasa corporal. (2,4)

Además del aumento de la masa grasa, esta tendencia secular también se puede explicar por el papel que tienen los disruptores endocrinos (EDC) en el inicio de la pubertad; estos son compuestos químicos que tienen un efecto similar a los estrógenos, sin activación central del eje HPG. Los bifenilos policromados, el bisfenol A, la atrazina (herbicidas) y los ftalatos, entre otros, se han sugerido como posibles EDC responsables de contribuir a esta tendencia observada. Por ejemplo, los niños que migran para la adopción internacional y anteriormente expuestos al insecticida estrogénico DDT en su país de origen mostraron una pubertad temprana o precoz (4,9). Sin embargo, datos experimentales en ratas dan evidencia de cambios en la acetilación de histonas y la metilación de genes que conducen a una expresión génica alterada durante la pubertad, el vínculo entre los factores ambientales y el control epigenético de la pubertad a través del hipotálamo. La

exposición prenatal en niños a EDC como los ftalatos se asocia con una masculinización reducida de las estructuras genitales. Los cambios epigenéticos durante la vida fetal son un mecanismo potencial para los efectos de los EDC en el útero. Se ha reportado que los efectos de los EDC pueden persistir en ratas preñadas no solo en el feto sino también en la próxima generación (4).

A pesar de la importancia de los factores ambientales, la influencia genética en el inicio de la pubertad es fundamental. Entre el 50% y el 80% de la variación en el inicio de la pubertad está bajo control genético, si bien este control genético cada vez está más relacionado con factores epigenéticos.

1.4. ALTERACIONES DE LA PUBERTAD

Se define la pubertad precoz (PP), como la aparición de caracteres sexuales secundarios en las niñas antes de los 8 años y en los niños antes de los 9 años. Entre la pubertad normal y la pubertad precoz, se encuentra una población descrita actualmente como pubertad adelantada (PA) (2).

La pubertad adelantada o temprana es considerada como una variante de la normalidad, y se define como la aparición de los caracteres sexuales antes de los 9 años en las niñas y antes de los 10 años en los niños (otros autores, la definen como aquella que inicia entre los 8 y nueve años en niñas, y entre los 9 y 10 años en niños, por tanto, dentro de límites inferiores de la normalidad). Esta es una variante de la normalidad donde los niños y niñas presentan un desarrollo y crecimiento acelerado desde la infancia, alcanzando generalmente una talla final normal. Es mucho más frecuente entre las niñas (1,2).

La pubertad precoz se clasifica en tres tipos:

-Pubertad precoz Central (PPC) o dependiente de gonadotropinas: es aquella en la que hay un aumento de Hormona folículo estimulante (FSH) y luteinizante (LH) tras una activación precoz del eje hipotálamo-hipófisis- Gonadal y la liberación pulsátil de GnRH (hormona liberadora de gonadotropinas).

- Pubertad precoz periférica (PPP) o independiente de gonadotropinas: provocada por un aumento de esteroides sexuales sin objetivar elevación de FSH y LH, suprimiendo el eje sexual por retroalimentación negativa.

- Pubertad precoz mixta (PPM) o periférica secundariamente central: se ha descrito en pacientes con PPP de larga evolución que, al ser tratados, frenan súbitamente la supresión del eje gonadal y este se activa con la liberación de GnRH.

1.4.1. PUBERTAD PRECOZ CENTRAL

La pubertad precoz central (PPC) resulta de la activación prematura del eje HPG. Imita el desarrollo puberal fisiológico, aunque a una edad cronológica inadecuada, antes de los 8 años en las niñas y de los 9 años en los niños (9).

La progresión de la pubertad es simétrica y los eventos físicos y endocrinos ocurren con el mismo patrón y al mismo ritmo que la pubertad normalmente cronometrada, mientras que la pubertad periférica puede haber un desarrollo asincrónico de las etapas de Tanner (4,9). Puede atribuirse a malformaciones congénitas cerebrales o lesiones adquiridas, pero la causa en la mayoría de los casos en las niñas sigue siendo desconocida. El inicio precoz de la pubertad es 5 veces más común en niñas que en niños (9)

Además, parece que el eje HPG femenino puede ser más sensible a factores ambientales como el aumento de la masa grasa que el masculino. A pesar de esto, es importante tener en cuenta la exclusión de una causa anatómica en ambos sexos. Cuanto más temprana sea la edad de presentación, más probable es identificar una causa anatómica.

El mecanismo fisiopatológico más común de la pubertad precoz es la activación temprana de la secreción pulsátil de GnRH (10).

Epidemiología

La incidencia estimada en las niñas es de 1 en 5000-10000. La prevalencia es sexualmente dimórfica, siendo mayor en niñas que en niños (15-20 niñas por cada niño). El inicio de la pubertad tiene importantes implicaciones biológicas, psicosociales y de salud a largo plazo. Entre otras consecuencias asociadas al diagnóstico de pubertad precoz están la menarquia temprana en las niñas, la baja estatura en adultos debido a la fusión epifisaria temprana y los desajustes emocionales. La edad temprana de la menarquia se ha asociado con un mayor riesgo de obesidad, hipertensión, diabetes mellitus tipo 2, cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, cáncer dependiente de estrógenos y mortalidad cardiovascular. Además, también es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de cáncer de mama (3).

Esta asociación se atribuye a la alta exposición temprana a los estrógenos durante las etapas iniciales del desarrollo puberal y a lo largo de los años reproductivos.

Etiología

Varias malformaciones cerebrales y lesiones adquiridas se han asociado con la pubertad precoz central. El rango de causas es similar en niños y niñas, aunque la enfermedad idiopática es mucho más común en las niñas: alrededor del 90% de los casos. Por el contrario, entre el 50 y el 70% de los niños presentan lesiones anatómicas (9).

Los niños adoptados parecen estar en mayor riesgo. La razón de este hallazgo no está clara, pero se postula que la privación nutricional en los primeros años de vida, seguida de un aumento de la adiposidad después de la adopción, desencadena los cambios físicos y endocrinos de la pubertad. Como ya se mencionó previamente los factores nutricionales y la ganancia de grasa abdominal son los mayormente implicados en el desarrollo puberal en la actualidad. Por lo que empiezan a surgir muchas publicaciones acerca de los efectos de la pandemia en el inicio temprano

y precoz de la pubertad relacionados con el confinamiento, menor actividad física, mayor ingesta calórica y mayor exposición a pantallas electrónicas (9,10).

Las anomalías cerebrales detectadas con mayor frecuencia asociadas con el trastorno incluyen hamartomas hipotalámicos, encefalitis, hidrocefalia, neurofibromatosis tipo 1, mielomeningocele masculino, encefalopatía neonatal.

El hamartoma hipotalámico representa la causa orgánica más frecuente en ambos sexos, manifestándose habitualmente antes de los 4 años. Esta masa congénita probablemente esté compuesta por neuronas GnRH o células astrogiales productoras del factor de crecimiento transformante (TGF) α que podrían causar una activación prematura de la liberación pulsátil de GnRH. El fenotipo de la enfermedad causada por los hamartomas puede asociarse con anomalías neurológicas, como crisis gelásticas, focales o tónico-clónicas generalizadas, y deterioro cognitivo (3).

Además, la exposición temprana a disruptores endocrinos, como los químicos estrogénicos y antiandrogénicos, pueden afectar el inicio y el ritmo de la pubertad.

La exposición a largo plazo a los esteroides sexuales puede provocar la maduración de los centros del SNC que son importantes para el inicio de la pubertad. La disminución de los esteroides sexuales durante el tratamiento del trastorno subyacente primario provoca una activación de la maduración precoz del generador de pulsos hipotalámicos de GnRH a través de mecanismos de retroalimentación, lo que resulta en lo que se conoce como pubertad precoz central secundaria. Esta forma de pubertad puede ocurrir después del tratamiento de la hiperplasia suprarrenal congénita, después de la extirpación de tumores productores de esteroides sexuales y en la testotoxicosis (3,10).

En los últimos años, se han descubierto nuevas alteraciones moleculares que podrían explicar casos que anteriormente se hubieran catalogado de idiopáticos. Entre las causas genéticas de PPC están las siguientes:

Mutación activadora heterocigota de gen del receptor de kisseptina (KISS1R), descrita en el año 2008. También se han descrito alteraciones moleculares activantes del gen de kisseptina(KISS1) descritas en 2010(11).

Desde la primera publicación en 2013, el gen “ makorin ring fingerprotein 3 ” (MKRN3), un gen ubicado en el brazo largo del cromosoma 15 (región de Prader Willi), se ha convertido en la principal causa genética de PPC. Este gen se ha identificado como un guardián importante en el inicio de la pubertad con un potencial efecto inhibitorio sobre la secreción de GnRH. Defectos en el gen MKRN3 han sido identificados como una causa de transmisión paterna de PPC familiar. Mutaciones en MKRN3 parece estar asociado con una edad más temprana de inicio de la pubertad en las niñas en comparación con los niños, de acuerdo con un eje HPG femenino que es más "sensible" a la interrupción por factores genéticos o ambientales (11).

Evaluación clínica

La Pubertad precoz se manifiesta como la aparición progresiva de características sexuales secundarias (desarrollo mamario, vello púbico y menarquia en las niñas y aumento del volumen testicular (volumen testicular > 4 cc) y desarrollo del vello púbico y del pene en los niños, junto con una aceleración de velocidad de crecimiento y maduración ósea, que es frecuentemente avanzada (en más de dos años con respecto a la edad cronológica) (3).

Un solo signo puede seguir siendo el único durante largos períodos, lo que dificulta el diagnóstico, especialmente en niñas, en quienes el desarrollo mamario aislado puede preceder a la aparición de vello púbico o al aumento de la velocidad de crecimiento y la maduración ósea en varios meses (4,8).

En algunos niños, el aumento de la velocidad de crecimiento precede a la aparición de los caracteres sexuales secundarios. La evaluación clínica debe guiar el diagnóstico y las discusiones sobre el manejo apropiado.

La anamnesis se usa para especificar la edad de inicio y la tasa de progresión de los signos puberales, también para investigar los parámetros neonatales (edad gestacional, medidas al nacer) y si el niño fue adoptado, junto con cualquier evidencia que sugiera un posible trastorno del SNC, como dolor de cabeza,

anomalías visuales, signos neurológicos (convulsiones gelásticas, perímetro cefálico grande, traumatismos o infecciones); deficiencia de las hormonas pituitarias, como letargo, poliuria/polidipsia y la existencia de una enfermedad crónica conocida; o antecedentes de radioterapia cerebral. La evaluación también incluye la estatura y la edad puberal de los padres y hermanos y los antecedentes familiares de pubertad temprana o avanzada (3,4).

El examen físico incluye la evaluación de las características sexuales secundarias, es decir, el desarrollo de las mamas en las niñas y la medición de los testículos en los niños, y el desarrollo del vello púbico en ambos sexos. clasificándolas sobre la base de los criterios de Marshall y Tanner. Es deseable una evaluación cuidadosa, particularmente en niñas con sobrepeso y obesas, para evitar la sobreestimación del desarrollo mamario, debido a la presencia de lipomastia. En los niños, un volumen testicular superior a 4 cc o una longitud superior a 2,5 cm suele sugerir estimulación con gonadotropinas. (3)

El examen físico también debe evaluar, la estatura con relación a la talla blanco familiar, la velocidad de crecimiento, el peso y el IMC, así como el aumento de la grasa abdominal. En las niñas, la estrogenización de la vulva, las lesiones cutáneas sugestivas de neurofibromatosis o SAM, los signos neurológicos (perímetro craneal grande con macrocefalia, nistagmo, campo visual) (4).

La edad ósea adelantada y la velocidad de crecimiento acelerada suelen estar presentes en pacientes con pubertad precoz central. El examen de la piel para la detección de acné facial o piel grasa, acantosis nigricans, pigmentación cutánea (manchas café con leche) y lesiones, que podrían estar asociadas con el síndrome de McCune-Albright, neurofibromatosis o esclerosis tuberosa (3).

El inicio de los caracteres sexuales secundarios de forma prematura puede o no progresar a pubertad precoz central (PPC). Se ha descrito del 21 al 64% de las niñas que inician con el desarrollo del botón mamario antes de los 5 años de edad presentan una Telarca aislada y no evolucionan a PPC. (3,4)

Es importante reconocer clínicamente las variantes benignas del desarrollo puberal precoz que suelen implicar el desarrollo aislado y no progresivo de caracteres sexuales secundarios (mamas o vello púbico), velocidad de crecimiento normal o ligero aumento de velocidad de crecimiento con poco o ningún avance de la edad ósea. Después de esta evaluación, se puede optar por una conducta expectante o las investigaciones complementarias como el curso de acción más apropiado (5,8).

Si se elige la conducta expectante, se requiere una nueva evaluación de la progresión de tres a seis meses después para evaluar la tasa de progresión de la pubertad y cambios en el crecimiento. Por lo general, se recomiendan pruebas adicionales en todos los niños con desarrollo puberal precoz, en niñas con Tanner mamario 3 precoz o superior y en niñas con etapa Tanner mamario 2 precoz y criterios adicionales, como aumento de la velocidad de crecimiento o síntomas o signos que sugieran disfunción del SNC. Estas pruebas incluyen la evaluación de la edad ósea (que suele ser avanzada en pacientes con Pubertad precoz progresiva), investigaciones bioquímicas que incluyen esteroides sexuales y gonadotropinas, ecografías pélvicas o testiculares (si se sospecha Pubertad Precoz periférica) y resonancia magnética cerebral. La Pubertad Precoz periférica es independiente del eje hipotálamo-pituitario, con concentraciones séricas de estradiol altas en las niñas y concentraciones séricas altas de testosterona en los niños, concentraciones séricas máximas y basales bajas de LH después de la estimulación con GnRH, edad ósea avanzada y útero estrogenizado en la ecografía para las niñas (6,7).

Las gónadas o glándulas suprarrenales son responsables del exceso de producción de esteroides, pero también pueden promover la activación de la maduración puberal del eje gonadal, lo que resulta en CPP. Se justifica la medición de hCG, alfafetoproteína y otros marcadores tumorales si se sospecha Pubertad Precoz periférica (6,7).

Estudios complementarios

La evolución natural de la PPC involucra una aceleración inicial del crecimiento, pero con una disminución en la predicción de la estatura adulta que puede llegar a ser menor que la talla blanco familiar. Lo anterior asociada a un adelanto en la maduración esquelética, que se evidencia radiográficamente, por lo que los hallazgos comunes en la pubertad precoz es el adelanto de la edad ósea con respecto a la cronológica. A pesar de que el adelanto en la edad ósea no es un criterio para identificar la PPC, es un indicador que facilita el diagnóstico y debe formar parte del abordaje inicial de estos pacientes, lo que además repercutirá en el seguimiento y la evaluación de la respuesta al tratamiento (12,13).

El diagnóstico bioquímico estándar de oro se basa en la evaluación de gonadotropinas, principalmente LH (en rangos puberales) (12).

debido a que la aparición de caracteres sexuales secundarios de forma prematura puede no progresar a PPC, se requiere documentar la activación del eje HHG para confirmar el diagnóstico de PPC mediante la determinación de la LH en sangre. Un valor de LH mayor a 0.3UI/l determinado por inmunoquimioluminiscencia se considera como punto de corte adecuado para el diagnóstico de PPC. Se ha establecido que la determinación de la LH en una muestra aleatoria mediante ensayos ultrasensibles permite confirmar el diagnóstico de PPC y es considerado el mejor parámetro bioquímico para este propósito (13).

Niveles basales de FSH >2.4 UI/l tienen una sensibilidad del 68.3 a 76% y una especificidad del 94.7% para identificar PPC. Así mismo la determinación basal de estradiol con valores que superan 10-21 pg/ml poseen una sensibilidad del 66% y una especificidad del 100% para la detección de pubertad precoz en las niñas. Valores de testosterona mayores de 19ng/dl muestran una sensibilidad del 73.1% en los niños. Lo anteriormente mencionado, no necesariamente se asocian a pubertad precoz central (13,14).

Se ha sugerido una relación LH /FSH de 0.6 a 1 para el uso en el diagnóstico. Los valores basales de FSH y de estradiol/testosterona, así como la relación LH/FSH,

pueden permitir la detección de PPC. sin embargo, su rendimiento es menor que el de la determinación basal de LH ultrasensible. Se debe tener precaución al interpretar las concentraciones basales de gonadotropinas en niños menores de 2 años, ya que las concentraciones basales de gonadotropinas suelen ser altas en este grupo de edad (12,14).

En los niños, la testosterona es un excelente marcador de precocidad sexual, ya que las concentraciones prepuberales de esta hormona excluyen el diagnóstico de pubertad precoz. En las niñas, las bajas concentraciones de estradiol no descartan el diagnóstico de pubertad precoz. De hecho, alrededor de 40 % de las niñas con PPC tienen concentraciones prepuberales de estradiol. Sin embargo, altas concentraciones de estradiol en presencia de bajas o suprimidas concentraciones de gonadotropinas sugieren fuertemente una causa periférica. (13)

Se recomienda realizar la prueba de estimulación con un análogo de la GnRH (aGnRH) en los casos de sospecha de PPC cuando las determinaciones basales de LH sean menores a 0.3UI/l. Si bien no se recomienda realizar sistemáticamente la prueba de estimulación con aGnRH en el abordaje inicial, se debe considerar en aquellos casos de sospecha de PPC cuyas determinaciones basales de LH no sean diagnósticas. Se han descrito distintas pruebas de estímulo con aGnRH con el propósito de documentar la activación del eje HHG, las cuales varían en el tipo de aGnRH utilizado (leuprorelina o triptorelina) y en la dosis. Existen varios protocolos entre estos están la prueba de estimulación con GnRH, la cual se administra una dosis de 2.5ug/kg (máximo 100ug) por vía intravenosa, previa determinación basal de gonadotropinas y estrógenos, luego de la aplicación se extrae la muestra de sangre a intervalos de 30 y 60 minutos durante 120 minutos y la determinación de los niveles de estradiol 24 horas después de la estimulación. Cuando no se dispone de GnRH, es posible realizar la prueba con leuprolide o triptorelina (análogos sintéticos de GnRH), a las dosis previamente mencionadas, con determinación basal de gonadotropinas y luego se toma la muestra 30-60 minutos o más (entre 2 a 4 horas). Actualmente se prefiere la prueba con análogos sintéticos (13,15).

En general, estas pruebas consisten en la determinación de LH, FSH y estradiol/testosterona tras un estímulo con un aGnRH acuoso o de depósito. La determinación de LH se considera el principal parámetro bioquímico para la evaluación de la prueba, el tiempo de medición debe ser de 1 a 3 horas después del estímulo (15) Un valor de LH >5 UI/l tras 1-3 horas del estímulo con un aGnRH puede ser considerado adecuado para establecer el diagnóstico de PPC . La medición de estradiol en las niñas a las 24 horas de la prueba de estimulación con un aGnRH con un punto de corte >50pg/ml puede ser considerado como un criterio diagnóstico adecuado para la PPC. No se cuenta con evidencia para la determinación de testosterona tras el estímulo en los varones (13,15).

El Ultrasonido pélvico no se considera un criterio diagnóstico para PPC. Sin embargo, el aumento del volumen ovárico >2cc refleja la estimulación de gonadotropinas y el crecimiento uterino mayor de 3-5 cm de longitud indica la estimulación estrogénica. Debido a que los resultados suelen ser dependientes del operador, se considera el ultrasonido pélvico como un estudio complementario y no una prueba suficiente para establecer el diagnóstico de PPC (13).

Diagnóstico diferencial de la pubertad precoz central

Es muy importante distinguir entre la pubertad precoz central y las variantes comunes de la pubertad precoz, como la telarquia o la adrenarquia prematuras. La telarquia prematura se define por el desarrollo aislado de tejido mamario, sin otros hallazgos puberales, como un crecimiento lineal acelerado, una progresión rápida del desarrollo mamario o un desarrollo mamario avanzado. maduración esquelética (3,4,9).

Suele ocurrir en niñas pequeñas y por lo general desaparece en varios meses. La adrenarquia prematura se caracteriza por un crecimiento gradual y progresivo del vello púbico o axilar secundario a concentraciones levemente aumentadas de andrógenos derivados de las suprarrenales. La adrenarquia prematura actualmente se asocia con hiperandrogenismo ovárico funcional asociado a hiperinsulinismo. La

edad ósea avanzada puede estar presente, pero el desarrollo mamario está ausente en este trastorno. Por lo tanto, es probable que las niñas con vello púbico o axilar y sin desarrollo mamario, o los niños con vello púbico o axilar y sin agrandamiento testicular, tengan adrenarquia prematura o una causa periférica de pubertad precoz (3).

Tratamiento pubertad precoz central

Los análogos de GnRH (GnRHa) generalmente están indicados en la PPC progresiva con el objetivo de restaurar el potencial de crecimiento genético y detener o hacer retroceder los síntomas de la pubertad (9).

Los GnRHa han sido el tratamiento de referencia desde mediados de la década de 1980. los GnRHa estimulan continuamente las células gonadotrofas hipofisarias, lo que provoca desensibilización y disminución de la liberación de LH y, en menor medida, de FSH. Varios GnRHa están disponibles en varias formas de depósito, y su aprobación para el uso y las dosis recomendadas en la pubertad precoz varían en diferentes países (tabla1) (9).

Tabla 1. Preparaciones de análogos de GnRH

Nombre	Dosis	Vía de administración
Triptorelina	<20kg: 1.87 mg 20-30kg: 2.50mg >30kg: 3.75mg 11.25 mg (cada 3 meses)	subcutánea intramuscular
Acetato de leuprorelina	<20kg: 1.87mg 20-30kg: 2.50mg >30kg:3.75mg 7.50mg 11.25 mg cada 3 meses 22.50mg cada 3 meses 20mg cada 3 meses	subcutánea Intramuscular
Goserelina	3.6mg 10.8mg cada 3 meses	Implante subcutáneo
Buserelina	6.3mg cada 2 meses 9.45 mg cada 3 meses	Implante subcutáneo
Histerelina	50 mg anual	Implante subcutáneo

El uso de GnRHa da como resultado la regresión o estabilización de síntomas puberales, disminución de la velocidad de crecimiento a valores puberales normales y disminución del avance en la edad ósea (16).

La progresión del desarrollo mamario o testicular suele indicar un cumplimiento deficiente, el fracaso del tratamiento o un diagnóstico incorrecto, lo que exige una evaluación adicional (16).

La supresión adecuada de LH y FSH se puede documentar mediante prueba de estimulación con GnRHa después de los primeros 3 a 4 meses de tratamiento, sin embargo, no existe consenso para el uso rutinario de mediciones aleatorias o estimuladas de gonadotropinas o esteroides sexuales para monitorización de la terapia (18)

Los tratamientos generalmente se interrumpen a la edad de 10 a 11 años, con el objetivo de que la menarquia ocurra cerca de las normas de la población. El

momento óptimo para la interrupción del tratamiento debe basarse en la combinación de la edad cronológica y la maduración ósea. Los mejores resultados para la talla final se obtuvieron con la suspensión del tratamiento con GnRHa entre los 12 y los 12.5 años de edad ósea en las niñas y entre los 13 y 13.5 años de edad ósea en los niños (9,16).

Las manifestaciones puberales generalmente reaparecen dentro de los meses posteriores a la interrupción del tratamiento con GnRHa, con un tiempo medio hasta la menarquia de 16 meses para los agonistas de depósito y aparentemente menos para los implantes de histerelina (9,13,).

Se ha propuesto la adición de hormona de crecimiento u oxandrolona cuando la velocidad de crecimiento disminuye (< 4 cm/año) o si se altera la talla, pero los datos sobre la eficacia y seguridad de estos fármacos en niños con pubertad precoz son escasos, por lo que no pueden ser recomendado. (9)

a. Efectos del uso a largo plazo de GnRHa

Teóricamente, retrasar la pubertad hace que se prolongue el período de ganancia de talla prepuberal y podría mejorar la talla adulta final del paciente, especialmente si se ralentiza el avance de la edad ósea (9).

Se ha informado una disminución de la tasa de crecimiento durante el tratamiento con GnRHa, que es incluso más lenta que la tasa de crecimiento de los niños prepúberes. La liberación de GH de la glándula pituitaria depende de los estrógenos y disminuye los niveles de factores de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) y GH durante la terapia con GnRHa. Además, un largo período de crecimiento prepuberal se asocia con una magnitud reducida del brote de crecimiento puberal en niños con pubertad retrasada (9)

Los factores que afectan el resultado de la estatura incluyen las características iniciales del paciente (estatura más baja si la edad ósea está marcadamente avanzada con una estatura prevista más corta al inicio del tratamiento) y, en algunas series, la duración del tratamiento (ganancias de estatura más altas en pacientes que comienzan el tratamiento a una edad más temprana y con duración de

tratamiento). No se ha demostrado ningún beneficio de aumento de altura en las niñas tratados después de los 9 años (9).

Otros resultados a considerar incluyen la densidad mineral ósea, el riesgo de obesidad y los resultados psicosociales. La densidad mineral ósea puede disminuir durante la terapia con agonistas de la GnRH, pero la acumulación de masa ósea posterior se conserva y la masa ósea máxima no parece verse afectada negativamente por el tratamiento (3). Los datos disponibles sugieren que el tratamiento a largo plazo con agonistas de GnRH no parece causar ni agravar la obesidad, según lo evaluado por el IMC. (9)

Los datos sobre los resultados psicosociales son escasos y hay poca evidencia para mostrar si el tratamiento con agonistas de la GnRH se asocia con mejores resultados psicológicos. (9)

La tolerancia a los agonistas de GnRH generalmente se considera buena. El tratamiento puede asociarse con dolores de cabeza, sarpullido, molestias gastrointestinales o síntomas de la menopausia, como sofocos. Estos efectos adversos son generalmente transitorios y se resuelven espontáneamente o con tratamiento sintomático. Las complicaciones locales (observadas en el 3-13% de los casos en varias series de casos), como los abscesos estériles, pueden provocar una pérdida de eficacia y la anafilaxia se ha descrito en casos raros. El sangrado vaginal después de la primera inyección de un agonista de GnRH puede ocurrir en niñas con desarrollo puberal avanzado (etapa IV de Tanner) y se ha atribuido a un aumento transitorio en la secreción de estradiol. Sin embargo, el sangrado vaginal persistente durante el tratamiento sugiere una supresión deficiente de las gonadotropinas (9,13).

b. Manejo de las lesiones anatómicas

Cuando la pubertad precoz es causada por una lesión hipotalámica (como una masa o una malformación), el manejo de la lesión causal generalmente no tiene efecto sobre el curso del desarrollo puberal. Los hamartomas hipotalámicos no deben tratarse con cirugía para el manejo de la pubertad precoz. El tratamiento quirúrgico solo está indicado para hamartomas grandes con síntomas neurológicos, como

epilepsia refractaria e hipertensión intracraneal. Se debe considerar un diagnóstico alternativo causado por un tipo diferente de lesión hipotalámica cuando se presenta un agrandamiento inesperado. La pubertad precoz asociada con la presencia de una lesión hipotalámica puede progresar a una deficiencia de gonadotropinas con hipogonadismo. (3)

Complicaciones de la pubertad precoz central

Entre estas podemos destacar la talla baja (ya mencionado previamente), desajustes emocionales o psicosociales y la menarquia temprana, esta última se considera un factor de riesgo a largo plazo para el desarrollo de cáncer de mama, lo cual se debe en gran medida a una mayor exposición temprana a los estrógenos. Estudios han demostrado, que las mujeres que tuvieron una pubertad temprana, en particular aquellas que alcanzaron la menarquia antes de los 12 años, tienen un mayor riesgo de obesidad, diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares (9,13,16).

II. ANTECEDENTES

Con el inicio de la pandemia por COVID-19 en el año 2020, se ha evidenciado un incremento en los casos de pubertad precoz en niñas y un incremento en el ritmo de progresión entre un 6.7 a 10.4%, aparentemente relacionado con diversos factores ambientales previamente mencionados. Lo anterior se ha documentado en países tales como Italia, en publicación hecha por Stagi et al. en el año 2020 en la Unidad de Ginecología pediátrica y auxoendocrinología del Hospital Universitario Infantil Meyer donde se llevó a cabo una evaluación retrospectiva de la incidencia de pubertad precoz (PPC) y la tasa de progresión puberal en pacientes previamente diagnosticados durante y después del confinamiento Italiano por COVID-19 en el año 2020 comparando los datos, con datos correspondientes de los 5 años anteriores. En este estudio se incluyeron a 49 pacientes mujeres con PPC, se dividieron a los pacientes en dos grupos: grupo 1, pacientes que presentan PPC de nuevo diagnóstico y grupo 2 con diagnóstico de PPC de progresión lenta, cuya progresión puberal se aceleró durante o después del confinamiento. En este estudio se evidenció una incidencia significativamente mayor de nuevos diagnósticos de PPC y una tasa más rápida de progresión puberal en pacientes previamente diagnosticados durante y después del confinamiento por COVID-19 (de marzo a julio del año 2020) en comparación con el mismo periodo de los 5 años anteriores a la pandemia (marzo- julio de los años 2015 -2019). Se sugiere una correlación positiva entre los factores ambientales y el inicio temprano y la pubertad rápidamente progresiva.

En este estudio se encontraron 3 factores hipotéticos en la literatura que pueden contribuir al momento y/o ritmo del desarrollo puberal: un IMC aumentado, el "uso excesivo" de dispositivos electrónicos y desencadenantes psicológicos (17).

La nutrición juega un papel clave en el inicio de la pubertad y podría explicar, al menos parcialmente, la tendencia secular de un desarrollo más temprano. La obesidad se asocia con una edad temprana de la menarquia.

Los factores psicológicos también son importantes. Es probable que la pandemia de COVID-19 haya afectado la salud mental y el bienestar de los niños considerablemente. Enfermedad, ansiedad por enfermarse, así como el prolongado distanciamiento social puede tener efectos duraderos en los niños. El cierre de las escuelas, la interrupción repentina de la vida social y las relaciones familiares, el cambio en los hábitos diarios y la ansiedad de los padres por los problemas económicos y de otro tipo pueden haber afectado la estabilidad emocional y la sensación de seguridad de los niños (17).

Otro estudio retrospectivo, realizado en Turquía, publicado en el año 2021 por SezerAcar et al., incluyó 124 pacientes (124 niñas, cero niños) diagnosticados con PPC idiopática. sesenta y seis pacientes en el período de tres años antes de la pandemia de COVID-19 (abril 2017 a marzo de 2020) y 58 pacientes (46.8%) en el período de un año durante la pandemia (abril 2020 a marzo 2021) fueron diagnosticados con PPC idiopática. Los hallazgos de este estudio sugieren que el número de niñas diagnosticadas con PPC idiopática durante el período de estudio de un año durante la pandemia fue más del doble que cualquiera de los tres años anteriores (18).

Yao Chen et al, en Shanghái llevó a cabo un estudio transversal entre niñas de edad escolar, cuyo objetivo fue comparar las tasas de incidencia y las características clínicas de las niñas con pubertad precoz antes y durante la pandemia por COVID-19. Se demostró tasas de incidencia mensual de pubertad precoz en niñas ambulatorias de marzo a diciembre de 2020 (0.44-1.36%) y en niñas hospitalizadas de marzo a agosto de 2020 (27.04-47.83%) fueron superiores a las de 2016-2019(0.30-0.52% y 10.53-18.42% respectivamente) (19).

En estudio retrospectivo, publicado en 2021 por Verzani et al. en Italia, las consultas registradas en la base de datos de la consulta externa de la unidad de endocrinología del Hospital infantil Bambino Gesù entre marzo y septiembre de 2020, fueron comparadas con las consultas registradas en la misma base de datos de marzo a septiembre de 2019. Se encontró un aumento significativo de los casos de pubertad precoz en niñas (20).

En adición a los estudios previamente mencionados, Chioma et al. realizó un estudio retrospectivo, publicado en febrero de 2022, en donde se evaluaron a los niños con sospecha de pubertad precoz en 5 centros italianos de endocrinología pediátrica durante la primera ola de la pandemia (marzo a septiembre de 2020), en comparación con los observado en el mismo período del año previo, es decir 2019. Aquí se incluyeron 490 niñas, se dividió en grupos según el año de observación y el diagnóstico final: telarquia prematura, pubertad precoz no progresiva, pubertad precoz central o pubertad temprana. Se concluyó y se corroboró la asociación informada entre los cambios en el estilo de vida relacionados con el confinamiento y una mayor incidencia de pubertad precoz central en las niñas italianas (21).

Dado lo anterior, con el presente trabajo se busca establecer los cambios que han ocurrido en la pubertad de las niñas que fueron atendidas en el servicio de endocrinología pediátrica antes y durante la pandemia por COVID-19 y comparar los hechos evidenciados a nivel mundial en nuestra población.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Históricamente se ha visto en Europa una disminución de la edad media de la menarquia de aproximadamente 17 años a principios del siglo XIX a aproximadamente 13 años a mediados del siglo XX, con una disminución menor durante los últimos 25 a 30 años, así como también la edad de inicio del desarrollo mamario. Mucho se ha dicho acerca de esta tendencia secular observada hacia una edad más temprana de inicio de la pubertad en el mundo desarrollado.

Con el inicio de la pandemia por COVID-19 en el año 2020, se ha notado un incremento en los casos de pubertad precoz central en niñas y un incremento en el ritmo de progresión de esta entre un 6.7 a 10.4% en países desarrollados, aparentemente relacionado con diversos factores ambientales, tales como la nutrición, factores psicológicos y también la exposición a campos electromagnéticos. El incremento en los casos de pubertad precoz central en niñas puede traer consigo consecuencias o comorbilidades asociadas como pérdida del

potencial de talla adulta, problemas conductuales y emocionales, entre otras y a largo plazo, una mayor incidencia de cáncer de mama.

En México como tal, no hay estudios que demuestren los hechos constatados en países desarrollados durante la pandemia, por lo que considerando que en el Hospital Infantil de México Federico Gómez se brinda atención a un número importante de niñas con pubertad precoz central, se presenta este estudio.

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Qué cambios se han presentado en el inicio y la progresión de la pubertad precoz central en las niñas atendidas en el servicio de Endocrinología del Hospital Infantil de México Federico Gómez antes y durante la pandemia por COVID-19?

V. JUSTIFICACIÓN.

Los factores genéticos, sin duda, juegan un papel importante en la pubertad precoz. Sin embargo, ciertos factores ambientales, tales como el incremento en el consumo de alimentos ricos en calorías, la actividad física, factores psicológicos, uso de dispositivos electrónicos, también han tenido un papel importante en los últimos años. Con el confinamiento propiciado por la pandemia por COVID-19, se ha visto un mayor impacto de los factores ambientales que interfieren con la edad de inicio y la velocidad de progresión de la pubertad, aunado a la morbilidad a corto, mediano y largo plazo que esto pudiera representar en esta población y que se ha evidenciado en países desarrollados.

Dado anterior, se presenta este estudio con el fin de valorar los cambios que ha tenido la pubertad precoz central en cuanto a la edad de inicio y su progresión antes y durante la pandemia por COVID-19 y constatar los hechos notados a nivel mundial en nuestra población, con el fin de dar seguimiento y en caso de requerirse intervenir de forma oportuna.

VI. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Las niñas con pubertad precoz central atendidas en el Hospital Infantil de México Federico Gómez durante la pandemia por COVID-19 presentaron un inicio más temprano y progresión rápida de la pubertad en comparación con las que fueron atendidas 5 años previos a la pandemia.

VII. OBJETIVOS

7.1. OBJETIVO GENERAL

Comparar la edad de inicio y la progresión en niñas con diagnóstico de pubertad precoz central atendidas en el servicio de endocrinología del Hospital infantil de México Federico Gómez en el periodo de 01 de enero de 2015 a 31 marzo de 2023.

7.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1- Comparar las siguientes variables en un grupo de niñas que iniciaron con Pubertad precoz central antes y durante de la pandemia por COVID-19:
 - Edad de inicio de la pubertad precoz central
 - Velocidad de cambio entre un estadio puberal y otro con base en la escala de Tanner.
 - Progresión de edad osea basado en el atlas de Greulich y Pyle.

- 2- Comparar el estado nutricional de niñas con diagnóstico de pubertad precoz central antes y durante de la pandemia por COVID -19.

VIII. MÉTODOS

- a. Diseño del estudio. Según la asignación del factor de estudio, es observacional. De acuerdo con la dirección temporal, es longitudinal. Con base en la finalidad del estudio, se considera de tipo analítico. En relación con la cronología de los hechos, se considera retrospectivo.
- b. Población del estudio. Niñas con diagnóstico de pubertad precoz central idiopática atendidas en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) del 01 de enero de 2015 hasta el 31 de marzo de 2023; que cumplan con los siguientes criterios: aparición de caracteres sexuales secundarios (Tanner mamario II) antes de los 8 años de edad, aumento en los niveles de gonadotropinas con FSH basal ≥ 2.4 mIU/ml, LH basal ≥ 0.3 UI/ml, estradiol >20 pg/ml. En caso de niñas en quienes se realizó prueba de estimulación con análogo de GnRH (Lucrin 3.75 mg) por vía intramuscular a dosis de 100ug ó 2.5 ug/kg se considerarán valores tanto basales de gonadotropinas como 3 horas pos- estímulo, con LH pos estímulo >5 mIU/ml, así como determinación de estradiol a las 24 hrs >20 pg/ml. También se tendrá en cuenta aquellas niñas que además de cumplir con los criterios previamente mencionados, presenten edad ósea adelantada en más de dos años con respecto a la edad cronológica.

8.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes de sexo femenino.
- Menores de 8 años al inicio de la pubertad.
- Que cumplan con los siguientes criterios: Tanner mamario II, FSH ≥ 2.4 mIU/ml, LH basal ≥ 0.3 UI/ml, estradiol >20 pg/ml y/o prueba de estimulación con análogo de GnRH con determinación de LH pos estímulo >5 mIU/ml.

8.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Otras alteraciones endocrinológicas que requieran tratamientos hormonales o que tomen fármacos que puedan interferir en el desarrollo puberal, incluyendo esteroides.
- Lesiones congénitas o adquiridas a nivel hipotálamo-hipófisis.

8.3. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes que durante el estudio desarrollan alguna condición que se identifique como etiología de la pubertad precoz central.
- Pacientes que hayan perdido el seguimiento por consulta externa, por más de 6 meses.

IX. DESCRIPCIÓN GENERAL

El presente estudio se llevó a cabo con recolección de datos realizada en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG), ubicado en la Ciudad de México, es una de las instituciones pediátricas de tercer nivel más importantes a nivel nacional, siendo centro de referencia para todo el país.

Para este estudio se realizó una búsqueda en el archivo de todos los pacientes con el diagnóstico de pubertad precoz central en las fechas previamente estipuladas, se incluyeron los pacientes que cumplían los criterios de inclusión, se generó la base de datos y se realizó el análisis estadístico para escritura de resultados, discusión y conclusión.

X.ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos obtenidos se vaciarán en una base de datos electrónica y se procesarán con el programa IBM SPSS versión 23. Se llevará a cabo análisis con estadística descriptiva y analítica

Estadística descriptiva: Para las variables cualitativas se expresarán frecuencias y porcentajes, con representación esquemática de gráficos de barras y/o sectores; para las variables cuantitativas se realizarán pruebas de normalidad de los datos utilizando la prueba Shappiro Wilk y de acuerdo con los resultados obtenidos se expresará con medias y desviación estándar o mediana con rango intercuartílico, con representación gráfica con histogramas y/o gráfico de cajas y bigotes.

XI.DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDICIÓN	DE	ESCALA DE MEDICIÓN	DE
Edad de aparición de caracteres sexuales secundarios	Tiempo transcurrido en meses desde el nacimiento hasta el inicio de caracteres sexuales secundarios.	Tiempo transcurrido en meses en que se alcanza Tanner 2, de acuerdo con lo referido por el cuidador y registrado en la historia clínica.	Cuantitativa discreta	meses		Meses	
Edad de diagnóstico de pubertad precoz	Tiempo transcurrido en meses desde el nacimiento hasta que se hace el diagnóstico de pubertad precoz	Tiempo transcurrido en meses desde el nacimiento hasta que se hace el diagnóstico de pubertad precoz con base en los siguientes datos registrados en la historia clínica: aparición de caracteres sexuales secundarios, LH basal $\geq 0.3\text{mUI/ml}$, edad ósea adelantada.	Cuantitativa discreta	Meses		Meses	
Velocidad de crecimiento 1	Incremento de la talla en un determinado periodo de tiempo.	Aumento de la talla en centímetros por año. Este dato se determina a los 6 meses posterior a la primera valoración o cuando se valore la paciente posterior a la primera consulta. El cálculo se realizará con base en lo registrado en la historia	Cuantitativa continua	Centímetros /año		Centímetros/año	

		clínica y de acuerdo con la siguiente expresión matemática: [Talla actual (cm)-talla previa (cm)/# meses] X 12			
Velocidad de crecimiento 2	Incremento de la talla en un determinado periodo de tiempo.	Aumento de la talla en centímetros por año. Este dato se determina a los 12 meses ó cuando se haga la segunda consulta subsecuente, posterior a la primera valoración. El cálculo se realizará con base en lo registrado en la historia clínica y de acuerdo con la siguiente expresión matemática: [Talla actual (cm)-talla previa (cm)/# meses] X 12	Cuantitativa continua	Centímetros /año	Centímetros /año
Velocidad de crecimiento 3	Incremento de la talla en un determinado periodo de tiempo.	Aumento de la talla en centímetros por año. Este dato se determina a los 18 meses ó cuando se realice la tercera consulta subsecuente posterior a la primera valoración. El cálculo se realizará con base en lo registrado en la historia	Cuantitativa continua	Centímetros /año	Centímetros /año

		clínica y de acuerdo con la siguiente expresión matemática: [Talla actual (cm)-talla previa (cm)/# meses] X 12			
Edad ósea 1	Método por el que se hace una estimación de la maduración de los huesos en un niño, a través de la comparación de la radiografía obtenida, con las reproducciones de mano y muñeca contenidas en el atlas de Greulich y Pyle y también imágenes de Codo	Estimación de la maduración de los huesos en un niño, a través de la comparación de la radiografía obtenida, con las imágenes de mano y muñeca contenidas en el atlas de Greulich y Pyle . Se tomará en cuenta la primera imagen que haya sido tomada durante el abordaje de pubertad precoz y registrada en la historia clínica. En caso de contar con edades distintas en radiografía de mano y codo, estas se promediarán.	Cuantitativa discreta	Meses	Meses
Edad ósea 2	Método por el que se hace una estimación de la maduración de los huesos en un niño, a través de la comparación de la	Estimación de la maduración de los huesos en un niño, a través de la comparación de la radiografía obtenida, con las imágenes de	Cuantitativa discreta	Meses	Meses

	radiografía obtenida con las reproducciones de mano y muñeca contenidas en el atlas de Greulich y Pyle y también imágenes de Codo	mano y muñeca contenidas en el atlas de Greulich y Pyle . Se tomará en cuenta la imagen que haya sido tomada al cumplirse un año del diagnóstico de pubertad precoz registrada en la historia clínica. En caso de contar con edades distintas en radiografía de mano y codo, se promediarán.			
Edad ósea 3	Método por el que se hace una estimación de la maduración de los huesos en un niño, a través de la comparación de la radiografía obtenida con las reproducciones de mano y muñeca contenidas en el atlas de Greulich y Pyle y también imágenes de Codo	Estimación de la maduración de los huesos en un niño, a través de la comparación de la radiografía obtenida, con las imágenes de mano y muñeca contenidas en el atlas de Greulich y Pyle . Se tomará en cuenta la imagen que haya sido tomada al cumplirse dos años del diagnóstico de pubertad precoz registrada en la historia clínica. En caso de contar con edades distintas en radiografía	Cuantitativa discreta	Meses	Meses

		de mano y codo, se promediarán.			
LH	Hormona producida por las células gonadotropas de la hipófisis anterior. En la mujer controla la maduración de los folículos, ovulación, iniciación del cuerpo lúteo y la secreción de progesterona. En el hombre estimula la secreción de testosterona por las células de Leydig en los testículos.	Hormona producida por las células gonadotropas de la hipófisis anterior, que ejerce su función principal en las gónadas. Se determina por medio de técnica de quimioluminiscencia, equipo Immulite 1000 (Siemens healthcare diagnostics). Se tomará en cuenta la determinación basal en sangre con punto de corte de LH >0.3UI/L para el diagnóstico de pubertad precoz central.	Cuantitativa continua	mIU/ml	0.1 hasta más de 200 mIU/L
FSH	Hormona producida por las células gonadotropas de la hipófisis anterior. Induce la activación de la aromatasa en las células de la granulosa del ovario para la síntesis de	Hormona producida por las células gonadotropas de la hipófisis anterior, que ejerce su función principal en las gónadas. Se determina por medio de técnica de quimioluminiscencia, equipo Immulite 1000 (Siemens healthcare	Cuantitativa continua	mIU/ml	0.1 a 170 mIU/ml

	estradiol, y en los testículos promueve el crecimiento de las células de Sertoli y secreción de sustancias para la espermatogénesis.	diagnostics) Se tomará en cuenta como punto de corte >2.4UI/l para identificar pubertad precoz central.			
Estradiol	Hormona, esteroide sexual femenino producida en los ovarios, tras el estímulo de gonadotropinas. Estimula el desarrollo sexual femenino	Hormona, esteroide sexual femenino producida en los ovarios. Se hará la determinación basal de estradiol, teniendo en cuenta como punto de corte valores >20pg/ml. Este se determina por medio de técnica de quimioluminiscencia, equipo Immulite 1000 (Siemens healthcare diagnostics)	Cuantitativa continua	pg/ml	15 a 2000 pg/ml
Relación LH/FSH	Relación entre el nivel sérico de LH y FSH, que se utiliza como prueba complementaria para el diagnóstico de pubertad precoz central.	Relación entre el nivel sérico de LH y FSH. Este dato se obtendrá de los valores de LH y FSH registrados en la historia clínica. Se sugiere una relación LH/FSH >0.6 para el diagnóstico.	Cuantitativa Continua		0.1-200
17 OH progesterona	Hormona esteroide (C21) producida	Hormona esteroide, producida	Cuantitativa continua	ELISA ng/ml Quimioluminiscencia ng/dl	ELISA 0.042-20ng/ml Quimioluminiscencia

	principalmente por las glándulas suprarrenales, durante la síntesis de glucocorticoides y hormonas sexuales	principalmente por las glándulas suprarrenales. Este dato se obtiene de los valores registrados en la historia clínica. La determinación de este valor puede ser por técnicas de ELISA ó quimioluminiscencia, realizados en laboratorio externo/intrahospitalario, respectivamente			3-90 ng/dl
Androstenediona	Hormona esteroide (C19) producida principalmente por las glándulas suprarrenales y en las gónadas, como intermediario en el proceso bioquímico que produce a la testosterona	Hormona esteroide producida principalmente por las glándulas suprarrenales. Su determinación se hace por técnica de quimioluminiscencia, equipo Inmulite 1000(Siemens healthcare diagnostics). Este dato se obtendrá de los valores registrados en la historia clínica	Cuantitativa continua	ng/ml	0.3-10ng/ml
DHEAS (sulfato de Dehidroepiandrosterona)	Prohormona secretada por las glándulas suprarrenales en la zona reticular. Es un precursor de los andrógenos y estrógenos.	Prohormona secretada por las glándulas suprarrenales. Su determinación se hace por técnica de quimioluminiscencia, equipo Inmulite	Cuantitativa continua	ug/dl	3-1000ug/dl

	DHEAS, es el éster sulfatado de DHEA	1000(Siemens healthcare diagnostics). Este dato se obtendrá de los valores registrados en la historia clínica.			
Volumen ovárico	Volumen, es una magnitud escalar definida como el espacio ocupado por un cuerpo. El volumen ovárico entre otros puede determinarse por medio de ultrasonido (USG) pélvico. El cálculo del volumen ovárico se realiza con la siguiente fórmula $0.5 \times \text{longitud} \times \text{ancho} \times \text{grosor}$	El volumen ovárico se determina a través de USG pélvico. Los resultados pueden depender del operador. Este dato se tomará de acuerdo con lo registrado en la historia clínica. En el caso de solo visualizarse un ovario, se tendrá en cuenta el valor de este o en caso de tener volúmenes diferentes, se tendrá en cuenta el de mayor valor.	Cuantitativa continua	centímetros cúbicos (cc)	0.5-16cc
Prueba de estimulación con análogo de GnRh (aGnRh)	Prueba bioquímica que consiste en la determinación de LH, FSH y estradiol basal y tras un estímulo con un fármaco análogo de GnRH acuoso.	Prueba bioquímica en la cual se realiza la determinación basal de LH, FSH, estradiol y posterior a estímulo farmacológico con aGnRH acuoso (Lucrin depot kit 5mg). En el caso de FSH y LH se	Dicotómica cualitativa	0: No 1: Si	0: No 1: Si

		determina 3 horas pos – estímulo y en el caso del estradiol la determinación pos- estímulo se realiza a las 24 horas. Este dato se obtiene de acuerdo con lo registrado en la historia clínica.			
FSH 3 horas pos- estímulo	Prueba bioquímica que consiste en la determinación de FSH tras estímulo farmacológico con análogo de GnRH.	Prueba bioquímica que consiste en la determinación de FSH tras estímulo farmacológico con análogo de GnRH (Lucrin depot kit 5m). Se hace por técnica de quimioluminiscencia, equipo Inmulite 1000(Siemens healthcare diagnostics). Este dato se obtiene de acuerdo con lo registrado en la historia clínica.	Cuantitativa continua	mIU/ml	0.1 a 170 mIU/ml
LH 3 horas pos- estímulo	Prueba bioquímica que consiste en la determinación de LH tras estímulo farmacológico con análogo de GnRH.	Prueba bioquímica que consiste en la determinación de LH tras estímulo farmacológico con análogo de GnRH	Cuantitativa continua	mIU/ml	0.1 hasta más de 200 mIU/L

		(Lucrin depot kit 5m). Se hace por técnica de quimioluminiscencia, equipo Inmulite 1000(Siemens healthcare diagnostics). Se recomienda considerar valores de LH >5 mIU/ml en las 3 horas posterior al estímulo farmacológico como criterio diagnostico para identificar pacientes con pubertad precoz central. Este dato se obtiene de acuerdo con lo registrado en la historia clínica.			
Tanner mamario	Escala de valoración de la maduración sexual a través del desarrollo físico de los niños, adolescentes y adultos. Describe los cambios físicos observados en genitales, mamas, a lo largo de la pubertad en	Escala de valoración de la maduración sexual a través del desarrollo físico de los niños, adolescentes y adultos. Describe los cambios físicos observados en genitales, mamas, a lo largo de la pubertad en ambos sexos. Clasifica y divide los cambios físicos en 5 etapas.	Cualitativa ordinal	Tanner 1: I 2:II 3:III 4:IV 5:V	Tanner 1: I 2:II 3:III 4:IV 5:V

	<p>ambos sexos. Clasifica y divide los cambios físicos en 5 etapas. Desarrollo puberal mujeres: Tanner I: no hay tejido mamario palpable. Tanner II: se palpa tejido mamario bajo la areola, pero sin sobrepasarla. Areola y pezón sobresalen juntos (botón mamario). Tanner III: crecimiento de la mama con oscurecimiento de la areola. Tanner IV: existe mayor crecimiento de la mama, con la areola más oscura. Tanner V: la mama es de tipo adulto, en la cual solo el pezón sobresale, la areola se aplanan y tiene el mismo</p>	<p>Desarrollo puberal mujeres: Tanner I: no hay tejido mamario palpable. Tanner II: se palpa tejido mamario bajo la areola, pero sin sobrepasarla. Areola y pezón sobresalen juntos (botón mamario). Tanner III: crecimiento de la mama con oscurecimiento de la areola. Tanner IV: existe mayor crecimiento de la mama, con la areola más oscura. Tanner V: la mama es de tipo adulto, en la cual solo el pezón sobresale, la areola se aplanan y tiene el mismo contorno de la mama. Este dato se obtiene de acuerdo con lo registrado en la historia clínica al momento de la captación, y posteriormente: -Entre los 6 a 11 meses -Entre 12 a 17 meses - Entre 18 a 24 meses</p>			
--	--	---	--	--	--

	contorno de la mama.	Según el registro de citas subsecuentes que se encuentren en la historia clínica			
Tanner púbico	<p>Escala de valoración de la maduración sexual a través del desarrollo físico de los niños, adolescentes y adultos. Describe los cambios físicos observados en vello púbico, a lo largo de la pubertad en ambos sexos. Clasifica y divide los cambios físicos en 5 etapas. Desarrollo puberal mujeres:</p> <p>Tanner I: No hay vello púbico. Tanner II: Vello púbico escaso sobre los labios mayores. Tanner III: El vello púbico es más grueso, rizado y</p>	<p>Escala de valoración de la maduración sexual a través del desarrollo físico de los niños, adolescentes y adultos. Describe los cambios físicos observados en vello púbico, a lo largo de la pubertad en ambos sexos. Clasifica y divide los cambios físicos en 5 etapas. Desarrollo puberal mujeres:</p> <p>Tanner I: No hay vello púbico. Tanner II: Vello púbico escaso sobre los labios mayores. Tanner III: El vello púbico es más grueso, rizado y empieza a extenderse hacia los lados. Tanner IV: Vello púbico grueso, rizado y cubre el pubis.</p>	Cualitativa ordinal	<p>Tanner</p> <p>1: I 2:II 3:III 4:IV 5:V</p>	<p>Tanner</p> <p>1: I 2:II 3:III 4:IV 5:V</p>

	<p>empieza a extenderse hacia los lados.</p> <p>Tanner IV: Vello púbico grueso, rizado y cubre el pubis.</p> <p>Tanner V: Vello púbico grueso y rizado llegando hasta los muslos.</p>	<p>Tanner V: Vello púbico grueso y rizado llegando hasta los muslos.</p> <p>Este dato se obtiene de acuerdo con lo registrado en la historia clínica al momento de la captación, y posteriormente:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Entre los 6 a 11 meses -Entre 12 a 17 meses - Entre 18 a 24 meses <p>Según el registro de citas subsecuentes que se encuentren en la historia clínica</p>			
Velocidad de cambio en la escala de Tanner	Velocidad a la que avanza el desarrollo puberal, basado en la escala de Tanner.	Velocidad a la que avanza el desarrollo puberal, basado en la escala de Tanner. Se considera que el cambio entre una etapa de Tanner y otra es de: <ul style="list-style-type: none"> -Progresión normal: 6 meses -Progresión rápida: menos de 6 meses -Progresión lenta: mayor de 6 meses. Estos datos se tomarán de acuerdo con lo registrado en la historia clínica.	Cualitativa ordinal	Normal=1 Rápida =2 Lenta =3	Normal=1 Rápida =2 Lenta =3

Peso	es la fuerza que ejerce la gravedad sobre una masa. La masa se mide en kilogramos (kg) o en gramos (gr)	es la fuerza que ejerce la gravedad sobre una masa. La masa se mide en kilogramos (kg). Se obtiene de los datos registrados en la historia clínica.	Cuantitativa Continua	Kg	14- 50 kg
Talla	Estatura de una persona, medida desde la planta del pie hasta el vértice de la cabeza. Su medida debe ser obtenida con el paciente descalzo y con los instrumentos adecuados, usando un estadiómetro fijo a la pared con barra móvil en 90° y escala métrica, desde los dos años y con infantómetro para medición de talla en decúbito en lactantes.	Estatura de una persona en centímetros. Se obtiene de los datos registrados en la historia clínica.	Cuantitativa continua	Cm	90-150cm
Puntuación Z del IMC al momento del diagnóstico de pubertad precoz central	El "puntaje Z" es una medida estadística que indica que tan lejos esta una observación	Se mide mediante la determinación del índice de masa corporal (IMC), que se calcula según la operación matemática: peso (kg)/Talla ² (cm)	Cuantitativa continua	Puntuación Z	1: -2 a +1 DE 2:< -2 DE 3: +1 a +2 DE 4: >+2DE

	<p>particular de la desviación estándar.</p> <p>El IMC es un indicador de la relación entre el peso y la talla. Se utiliza frecuentemente para identificar el estado nutricional de un individuo, el cual depende de la edad y/o sexo. La OMS recomienda clasificar el estado nutricional en niño / niñas menores de 19 años de acuerdo al puntaje Z del IMC para la edad.</p>	<p>con base en la determinación del peso y talla registrados en la historia clínica. Este valor se convertirá en puntuación z acorde a las gráficas de la OMS para el sexo y la edad, utilizando la aplicación de Anthro de la OMS.</p>			
Diagnóstico nutricional	<p>Clasificación del estado nutricional con base en la determinación del IMC</p>	<p>Esta variable será la resultante del puntaje Z del IMC (IMCz) para la edad y el sexo de acuerdo a las gráficas de la OMS .</p> <p>Se clasificará el estado nutricional de la siguiente manera:</p>	<p>Cualitativa ordinal</p>	<p>1: Normal 2: Desnutrición 3: Sobrepeso 4: Obesidad</p>	<p>1: Normal 2: Desnutrición 3: Sobrepeso 4: Obesidad</p>

		<p>-Normal: -2 y +1 DE para la edad y sexo</p> <p>-Desnutrición: <-2 DE para la edad y sexo</p> <p>-Sobrepeso: +1 y +2 DE para la edad y el sexo</p> <p>-Obesidad: >+2 DE para la edad y sexo.</p>			
Acantosis nigricans	<p>Dermatosis que se caracteriza por hiperqueratosis, papilomatosis e hiperpigmentación simétricas en pliegues. Se considera un marcador de resistencia a la insulina.</p>	<p>Hallazgo documentado en cualquier lugar del cuerpo, de acuerdo con lo registrado en la historia clínica.</p>	<p>Cualitativa dicotómica</p>	<p>0: No</p> <p>1: Si</p>	<p>0: No</p> <p>1: Si</p>
índice cintura talla	<p>Relación entre la medida de la cintura y la talla, que brinda información de la adiposidad central, y el riesgo cardiovascular y metabólico.</p>	<p>Se determinará con base en la medición del perímetro abdominal y la talla tomados al momento de la consulta y registrados en la historia clínica. El cálculo se realiza con base en la siguiente operación matemática: Perímetro abdominal (cm)/ Talla (cm).</p>	<p>Cuantitativa continua</p>		<p>0.4-0.5</p>

		Se considera un valor de riesgo o anormal > 0.50 Este dato se obtiene de acuerdo con lo registrado en la historia clínica.			
Tratamiento con análogo GnRH (aGnRH)	Los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (aGnRH), son medicamentos utilizados en el tratamiento de la pubertad precoz central en niñas menores de 7 años, para suprimir la pubertad. Se recomienda que el bloqueo se realice con aGnRH de depósito, ya sea con periodicidad mensual (3.75mg) o trimestral (11.25mg).	Tratamiento de elección para pubertad precoz central. se tomarán los datos consignados en la historia clínica correspondientes al inicio de tratamiento.	Cualitativa dicotómica	0: No 1: Si	0: No 1: Si
Tiempo de tratamiento con aGnRH	Tiempo transcurrido desde el inicio de tratamiento hasta	Tiempo transcurrido desde el inicio de tratamiento hasta la	Cualitativa discreta	Meses	Meses

	la suspensión de este, expresado en meses	suspensión de este, expresado en meses. Este dato se tomará de acuerdo con lo registrado en la historia clínica			
Queratosis pilaris y/o acrocordones	Queratosis pilaris: presencia de pápulas de diferente coloración (blanco-rojizas) perifoliculares (se agrupan en placas) -Acrodornones: también llamados fibromas blandos, se localizan en pliegues (cuello, axila e ingle). Ambos hallazgos se consideran manifestaciones cutáneas de resistencia a la insulina.	Este dato se determinará con base en los hallazgos en el examen físico descrito en la historia clínica al momento de diagnóstico de pubertad precoz central.	Cualitativa nominal	0: No 1: Si	0: No 1: Si
Hiperandrogenismo Clínico	Se define como características clínicas tales como: -Hirsutismo: exceso de vello	Este dato se determinará acorde a los hallazgos en el examen físico descrito en la historia clínica.	Cualitativa nominal dicotómica	0: No 1: Si	0: No 1: Si

	<p>con patrón masculino, de aparición en mujeres. Se debe diferenciar de hipertrichosis, que es el crecimiento exagerado del vello distribuido sin un patrón sexual definido. Según la escala de Ferriman-Gallwey 2 , que otorga una puntuación de 0-4 en 9 áreas del cuerpo, es definido por un score mayor de 8.</p> <p>-Acné.</p> <p>Es dependiente de andrógenos y aparecen secundario a la sobreproducción de estos.</p>	<p>Se tomará como positivo cuando se describa hirsutismo (o puntaje de Ferriman mayor a 8), acné.</p>			
--	---	---	--	--	--

XII. RESULTADOS

De un total de 86 pacientes con diagnóstico de pubertad precoz entre los años 2015 a 2023, 48 de estos no cumplieron con criterios de inclusión (2 pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita, 4 con Telarca prematura, 3 con pubarca aislada, 1 con histiocitosis de células de Langerhans, tumor del SNC: 2 germinomas, 3 con pubertad adelantada, 33 con pubertad precoz periférica).

En este estudio se incluyeron 38 pacientes de sexo femenino con diagnóstico de pubertad precoz central idiopática, cuya edad media de aparición de caracteres sexuales secundarios fue de 70 ± 21 meses, con una edad al momento del diagnóstico de 80 ± 23 meses, es decir, un intervalo entre el inicio de la pubertad y el diagnóstico de 10 meses. De estas, los estadios de Tanner mamario más frecuente al momento del diagnóstico en ambos grupos (prepandemia y durante la pandemia) fueron II (44.7%) y III (44.7%), para un total de 89.5%. Sin embargo, se presentó un 10 % (n=4) en estadio de Tanner IV. El estadio de Tanner púbico más frecuente al momento del diagnóstico fue I (51%), III (24%) y II (21%).

Con relación a las variables bioquímicas, a 37 pacientes se les realizó determinación basal de gonadotropinas encontrando LH mínima de 0.1 mUI/ml y máxima de 12.9mUI/ml con una media de 2.26, lo que corresponde a 76 % (n=28) con valores ≥ 0.3 mUI/ml, es decir, puberales. La FSH basal, con una mínima de 0.53mUI/ml y máxima de 46.4 mUI/ml, para una media de 5.5, de las cuales 81% (n=30) correspondieron a valores ≥ 2.4 mUI/ml, es decir, puberales. En lo que respecta a los niveles de estradiol (E2), se determinó en 24 pacientes, con una media de 41 ± 33 . pg/ml.

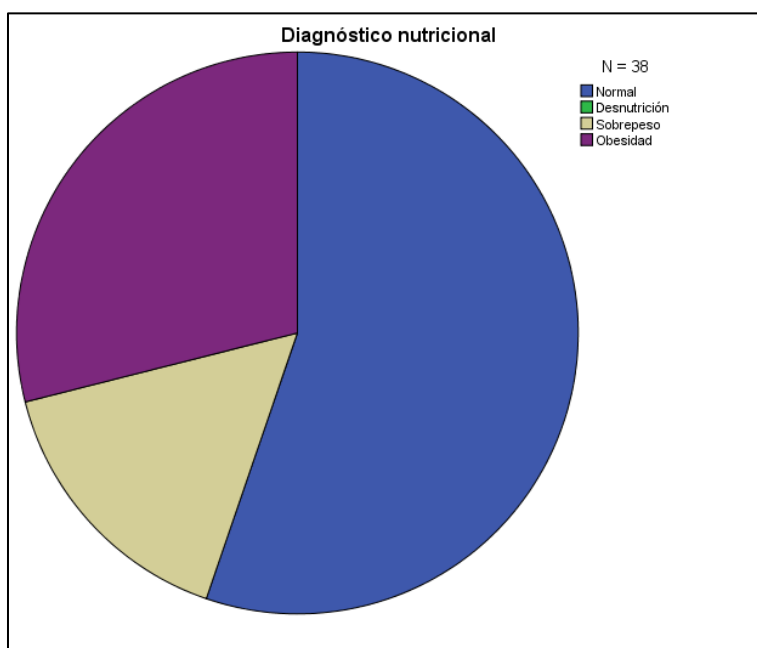
Del total de pecientes mencionadas se realiza prueba de estimulación con análogo GnRH a 22 pacientes, las cuales corresponden a niñas con determinación basal de gonadotropinas prepuberales o en quienes al momento del diagnóstico no se contaba con pruebas ultrasensibles para determinación basal de gonadotropinas y en quienes se reporta LH estimulada a las 3 horas con una media de 16 ± 14 mUI/ml y relación LH/FSH media de 0.89.

También se evaluó el volumen ovárico determinado por USG pélvico (n=33) encontrándose en promedio 2.7 cc, lo que refleja la estimulación con gonadotropinas.

Entre otras variables, la edad ósea al momento del diagnóstico se encontró con una media de 108 meses, lo cual es significativo, ya que se encuentra adelantada en más de 24 meses con respecto a la media de edad cronológica previamente mencionada.

Desde el punto de vista nutricional, se encuentra IMC con una media de 18, siendo el diagnóstico nutricional por ZIMC (Z-score de IMC) normal en orden de frecuencia en el 55% (n=21), obesidad 29% (n=11) y sobrepeso 16% (n=6). Se encuentran datos clínicos de resistencia a la insulina, acantosis nigricans en 29% (n=12) (Gráfica 1).

Gráfica 1. Diagnóstico Nutricional



En cuanto a la velocidad de progresión de la pubertad, evaluada a través de la velocidad de cambio en el estadio de Tanner, esta fue rápida en el 73% (n=28), normal 16% (n=6) y lenta 10% (n=4).

Del total de niñas con diagnóstico de PPC, 79% (n=30) recibieron tratamiento con análogos de GnRH, por un periodo de tiempo con una media de 24 meses.

Se realizaron pruebas comparativas entre ambos grupos, prepandemia (2015 a 2019) y durante la pandemia (2020 a 2023) con la finalidad de valorar diferencias, encontrándose que, en solo dos variables, velocidad de crecimiento y edad ósea al diagnóstico, hubo diferencias estadísticamente significativas ($p= 0.01$ y $p= 0.003$ respectivamente) (Tabla 1).

Con respecto a la edad de aparición de caracteres sexuales prepandemia se encontró una media de 67 ± 22 versus pandemia 80 ± 7 (Gráfica 2).

Gráfica 2. Edad de aparición de caracteres sexuales prepandemia y durante la pandemia.

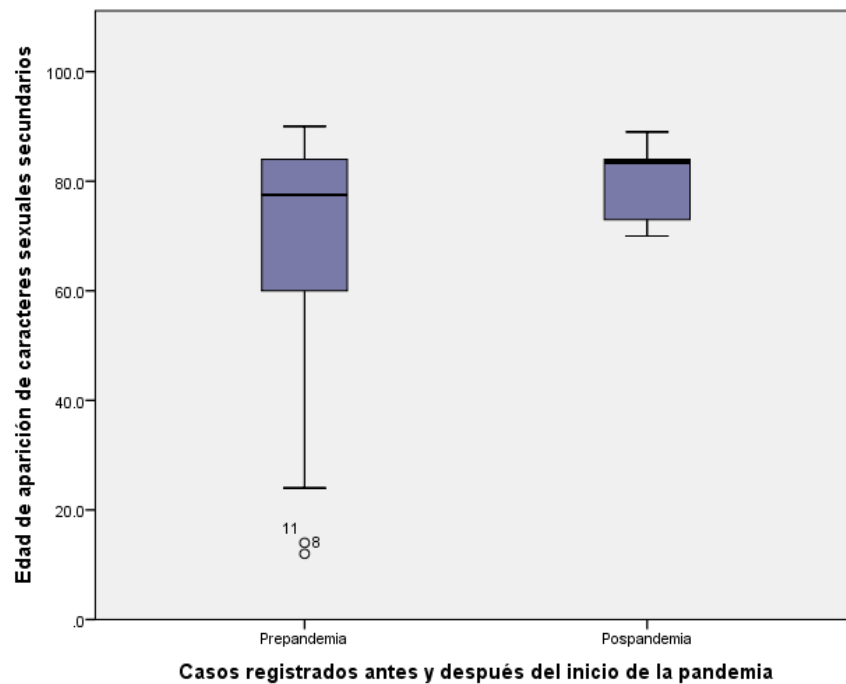


Tabla1. Características clínicas y bioquímicas prepandemia y durante la pandemia

Variable	Prepandemia (n)	Pandemia (n)	P
Pacientes con aparición temprana de caracteres sexuales	30	8	0.461
Tanner mamario al diagnóstico	16	1	0.107
II	11	6	
III	3	1	
IV	-	-	
V	-	-	
Tanner púbico al Diagnóstico	17	2	0.311
I	5	3	
II	6	3	
III	1	-	
IV	-	-	
Diagnostico nutricional por zIMC	17	4	0.723
Normal	4	2	
Sobrepeso Obesidad	9	2	
Acantosis nigricans	9	3	0.750
Edad ósea adelantada	15	7	0.003
LH basal en rangos puberales	22	6	0.492
Pacientes con Prueba de estimulación con aGnRH	21	1	0.007
Tratamiento con aGnRH	25	5	0.199

XIII. DISCUSIÓN

Existen muchos factores que influyen en la edad de inicio y la progresión de la pubertad, de estos, por muchos años se ha considerado que el 80% en estas variaciones pueden explicarse por factores genéticos, sin embargo, cada vez es más reconocido el papel de los factores ambientales, destacando el aspecto nutricional. Durante la pandemia por COVID-19 se ha reconocido una importante influencia de estos factores en el desarrollo puberal.

En nuestra institución, como Hospital pediátrico de tercer nivel, durante la pandemia y acorde a las necesidades impuestas por la misma, se convirtió en institución COVID-19, por lo que el flujo de pacientes durante este periodo no fue el normal, propiciando la disminución en el volumen de estos. Dado lo anterior, es probable que los resultados evidenciados en cuanto a los cambios ocurridos en el desarrollo puberal durante la pandemia se puedan evidenciar de manera más fiable durante este y los próximos años en los cuales estarán llegando los pacientes que desarrollaron cambios puberales durante la pandemia y que por razones previamente mencionadas, no pudieron asistir a consulta durante los años de la pandemia. De acuerdo con los factores previamente mencionados, aunado a que los años de estudio prepandemia fueron mucho más (5 años) que los de pandemia (3 años), es probable que los resultados de nuestro estudio no alcancen a reproducir los reportes publicados por otros autores en distintos países, sobre todo en Europa y Asia.

Los hallazgos de este estudio sugieren que la cantidad de niñas diagnosticadas con pubertad precoz central idiopática (PPC) durante el periodo comprendido entre 2020 a 2023, es decir durante la pandemia por COVID-19, no fue estadísticamente significativo en comparación con 5 años previos a la misma, lo cual contrasta con varios estudios llevados a cabo en Europa y Asia en donde se evidencia un notable incremento en los casos de PPC (lo cual se explica por lo previamente mencionado). Numerosos estudios en Italia han mostrado una incidencia significativamente mayor de nuevos diagnósticos de PPC y una progresión más rápida de la pubertad en pacientes previamente diagnosticados durante y después del confinamiento por

COVID-19 en comparación con 5 años previos a la pandemia. Así mismo, Yao Chen et al. En estudio realizado en Shanghai, reportó un aumento en los casos de pubertad precoz en pandemia del 50% en niñas, adicionalmente se hallaron concentraciones séricas de grelina y niveles de MKRN3 disminuidos, lo cual se relacionó con el aumento de casos de PPC (19).

En estos estudios se encuentra como factor común una relación positiva entre factores ambientales, el inicio temprano y progresión rápida de la pubertad, propiciado por el confinamiento secundario a la emergencia sanitaria mundial que conllevó a más exposición a pantallas electrónicas, cambios en el estilo de vida con menos actividad física, mayor consumo de alimentos ricos en calorías y factores psicológicos como miedo y ansiedad, lo que condujo a un rápido aumento de peso durante la pandemia. Esto último conduce a un aumento en las concentraciones de leptina y una disminución en las concentraciones de grelina.

Se ha demostrado que la leptina promueve la secreción pulsátil de la GnRH y que la grelina la suprime, por lo que desempeñan un papel muy importante en la edad de inicio de la pubertad. En el estudio de Yao Chen et al. no se encontraron diferencias en las concentraciones séricas de leptina entre los dos grupos ($p=0.146$), mientras que las concentraciones de grelina fueron significativamente más bajas durante la pandemia que las del grupo previo a esta (0.38 Vs. 0.88ng/ml , $p<0,001$), por lo que concluyó que probablemente las concentraciones más bajas de grelina pueden regular a la baja a MKRN3 y aumentar la secreción pulsátil de GnRH para promover el inicio de la pubertad (19).

En nuestro estudio, la edad en el momento del diagnóstico, la DE del índice de masa corporal (zIMC), índice cintura talla, el estadio de Tanner mamario y púbico, la frecuencia de pubertad rápidamente progresiva y la frecuencia de sobrepeso y obesidad fueron similares en pacientes con PPC diagnosticada durante y antes de la pandemia ($p>0,05$), lo que sugiere que el factor de riesgo a resaltar en ambos periodos de tiempo, es el estado nutricional de los pacientes, independientemente de las causas del aumento del IMC, el cual probablemente se vio más afectado

durante la pandemia, lo cual hasta el momento y con el número de pacientes del grupo durante la pandemia no es posible demostrar en este trabajo.

En el estudio de Sezer Acar et al. realizado en Turquía, no se informó un aumento significativo en el zIMC en comparación con el periodo previo a la pandemia, lo que también sugiere que otros factores además del incremento en el IMC pueden desempeñar un papel en el desarrollo de PPC (18). Sin embargo, no se evaluó el aumento de grasa abdominal y cabe mencionar que el aumento del IMC puede estar enmascarado por el aumento de la velocidad de crecimiento en estos pacientes. Además, se ha reportado que el aumento en el uso de dispositivos electrónicos genera una disminución en los niveles de melatonina sérica nocturna y la inducción de la PPC al estimular la secreción de GnRH. (18,22).

En adición a lo anterior, también es importante mencionar que en nuestro estudio se encontró que el 29% de las pacientes tenían obesidad y acantosis nigricans como dato clínico de resistencia a la insulina, independientemente de la pandemia, lo que se relaciona también con el avance significativo evidenciado en la velocidad de crecimiento (p 0,045) y edad ósea (p 0,03) en ambos grupos.

Se consideraron variables, tales como niveles de 17 OH progesterona, andrógenos suprarrenales (androstenediona, DHEAS), así como también datos de hiperandrogenismo clínico, las cuales no se encontraron presentes en las pacientes. Sin embargo, dada las características de nuestro estudio, no es posible descartar completamente la existencia o no de hiperandrogenismo clínico asociado a la pubertad precoz central en nuestra población de estudio.

En este estudio, consideramos como probable explicación a los hallazgos, la diferencia entre la distribución numérica en ambos grupos, siendo la muestra prepandemia de 30 niñas versus 8 niñas durante la pandemia, lo cual se explica por los retos impuestos durante la misma, como el confinamiento, que determinó una disminución en el volumen de pacientes por la consulta externa, así como pérdida de seguimiento de estas. Por lo que con nuestros resultados no podemos concluir el efecto real de la pandemia en el momento del inicio de la pubertad.

XIV. CONCLUSIONES

Los resultados de nuestro estudio retrospectivo evidencian que en casi la mitad de las pacientes, independiente de su relación con la pandemia muestran un diagnóstico nutricional de sobrepeso y obesidad, lo cual está relacionado con el diagnóstico de pubertad precoz central, sin embargo dado que el número de pacientes en nuestro estudio fue limitado, no es posible descartar que durante la pandemia haya ocurrido un cambio ostensible en la pubertad precoz central idiopática relacionado a diversos factores, por lo que el análisis de los siguientes años (postpandemia) serán de gran ayuda para aclarar el efecto neto de la pandemia en la edad de inicio de la pubertad y su progresión .

XV. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES 2022-2023	Mar	abr	mayo	Jun Jul	agosto sept	Oct Nov	Nov Dic	Ene Feb	Mar Abr	May	Jun
Diseño del protocolo	x	x	x								
Investigación bibliográfica				x	x	x					
Redacción del protocolo					x	x		x			
Presentación y revisión						X					
Recolección de datos								x	X		
Análisis estadístico									x	x	
Resultados										x	
Análisis, discusión y conclusión										x	x

XVI. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Las principales limitantes de este estudio son inherentes al carácter retrospectivo del mismo, y está sujeto a sesgos de abandono, pérdida de seguimiento, selección, confusión.

Debido a las condiciones propias de la pandemia por COVID- 19, principalmente por el confinamiento, hubo disminución en el volumen de asistencia a la consulta externa lo que se refleja la distribución desigual de los grupos de estudio, en especial el grupo de pandemia con un número reducido de niñas.

XVII. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Según definición de la Ley General de Salud en el capítulo de Investigación, es un estudio sin riesgo que requiere la revisión de expedientes clínicos.

La elaboración de este proyecto de investigación se realizó bajo la normatividad vigente que a continuación se enuncia:

1. Declaración Universal De Los Derechos Humanos (ONU, 1948).
2. Código de Nuremberg (1947).
3. Declaración de Helsinki (2010).
4. Código Internacional De Ética Médica (Sidney 1968).
5. Declaración de Ginebra Relativa al Juramento De Fidelidad Profesional del Médico (Sidney 1968).
6. Declaración sobre los Derechos del Paciente (Bali 1995).
7. Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación en Salud en México (1983-1988 en el Plan Nacional de Desarrollo).
8. Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos título primero, capítulo I De las Garantías Individuales.

9. International Conference on Harmonization (ICH) of Good clinical practice (GCP) (2013).

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

El estudio se ajusta al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud", Título segundo, Capítulo 1, Art. 17, referente a una "investigación sin riesgo" ya que se trata de un estudio que contempla investigación documental. El estudio únicamente considera la evaluación del expediente clínico, lo cual no representa ningún riesgo para los investigadores ni para el paciente. Se requieren estudios prospectivos de seguimiento para confirmar la verdadera incidencia de la PPC durante la pandemia.

DIFUSIÓN

Los resultados de este protocolo de investigación preliminares y definitivos se presentarán en congreso nacional de Endocrinología pediátrica

XVIII. REFERENCIAS

- 1- F.J. Mejorado Molano. Pubertad precoz y adelantada. *Pediatría integral* 2020; XXIV (4): 183-190.
- 2- Nuria Sanz M. Pubertad adelantada. *Anales de pediatría continuada*. 2011;9(6):331–8
- 3- Lantronica AC, Brito J-C. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *www.thelancet.com/diabetes-endocrinology*. 2016;4
- 4- Mehul T. *Brook's clinical pediatric endocrinology 7TH edition. Puberty and its disorders*. 2020.
- 5- Bizzarri C, Cappa M. Ontogeny of hypothalamus-pituitary gonadal axis and minipuberty: ¿An ongoing debate? *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2020; 11:187. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2020.00187>
- 6- Livadas S. Control of the onset of puberty. *Current opinion Pediatr*. 2016; 28:551–8.
- 7- Seraphim CE, Canton APM, Montenegro L, Piovesan MR, Macedo DB, Cunha M, et al. Genotype-phenotype correlations in central precocious puberty caused by MKRN3 mutations. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2021;106(4):1041–50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgaa955>
- 8- Brito VN, Lantronico AC. Puberty: ¿when is it normal? *Arch Endocrinol Metab* [Internet]. 2015;59(2):93–4. <http://dx.doi.org/10.1590/2359-3997000000018>
- 9- Willemsen Ruben. Pros and cons of GnRHa treatment for early puberty in girls. *Nat. Rev. Endocrinol*. 10,352-363 April 2014
- 10-Araújo MLD, Cabral PC, de Arruda IKG, Silva Diniz A, da Conceição Chaves de Lemos M, Morais GQ. Early menarche in normal-weight girls and its association with excess weight, abdominal obesity and metabolic changes at the end of sexual maturation. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2016;70(11):1278–84. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2016.103>
- 11-Brito VN, Canton APM, Seraphim CE, Abreu AP, Macedo DB, Mendonca BB, et al. The congenital and acquired mechanisms implicated in the etiology of central precocious puberty. *Endocr Rev* [Internet]. 2023;44(2):193–221

- 12-Léger J, Carel J-C. Precocious puberty: Diagnosis and management. En: Wass JAH, Arlt W, Semple RK, editores. Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes 3e. Oxford University Press; 2021. p. 1217–26.
- 13-Torres-Tamayo M, Zurita-Cruz JN, Aguilar-Herrera BE, Miranda-Lora AL, Calzada-León R, Rivera-Hernández AJ, et al. Inhibición de la pubertad: Guía de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la pubertad precoz. Bol Med Hosp Infant Mex [Internet]. 2020;77(91). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.24875/bmhim.20000085>
- 14-Ab Rahim SN, Omar J, Tuan Ismail TS. Gonadotropin-releasing hormone stimulation test and diagnostic cutoff in precocious puberty: a mini review. Ann Pediatr Endocrinol Metab [Internet]. 2020;25(3):152–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.6065/apem.2040004.002>
- 15-P.S.N. Menon. Precocious puberty, GnRH stimulation test and monitoring GnRH analog Therapy. The Indian journal of pediatrics. 18 september 2015.
- 16-Jueida Azkoul. Manejo de la pubertad precoz. Guías clínicas del servicio de endocrinología del instituto autónomo Hospital Universitario de los Andes. Rev. Venez. Endocrinol. Metab. Vol11 n°2. Agosto 2013
- 17-Stagi S. Increased incidence of precocious and accelerated puberty in females during and after the Italian lockdown for the coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic. Italian journal of pediatrics. 2020;46.
- 18-Acar S, Özkan B. Increased frequency of idiopathic central precocious puberty in girls during the COVID-19 pandemic: preliminary results of a tertiary center study. J Pediatr Endocrinol Metab [Internet]. 2022;35(2):249–51. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1515/jpem-2021-0565>.
- 19-Chen Y. Difference of precocious puberty between before and during the COVID-19 pandemic: A cross-sectional study among Shanghai school-aged girls. Frontiers in endocrinology. 2022.
- 20-Verzani Martina. “Impacto f COVID-19 pandemic lockdown on early onset of puberty: experience o fan Italian tertiary center”. Italian Journal of Pediatrics. 2021.

- 21-Chioma L, Bizzarri C, Verzani M, Fava D, Salerno M, Capalbo D, et al. Sedentary lifestyle and precocious puberty in girls during the COVID-19 pandemic: an Italian experience. *Endocr Connect* [Internet]. 2022;11(2). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1530/EC-21-0650>
- 22-Boafo A, Greenham S, Alenezi S, Robillard R, Pajer K, Tavakoli P, et al. Could long-term administration of melatonin to prepubertal children affect timing of puberty? A clinician's perspective. *Nat Sci Sleep* [Internet]. 2019; 11:1–10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/NSS.S181365>