



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

INCIDENCIA DE PUBERTAD PRECOZ EN VARONES REPORTADA
EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA DE TERCER NIVEL MEXICANO

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

PRESENTA:

Dr. Keifer Jair Urbina Antonio

TUTOR:

Dr. Darío Jorge Mario Molina Díaz



CIUDAD DE MÉXICO





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

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

Dr. Sarbelio Moreno Espinoza
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Dario Jorge Mario Molina Diaz', is written over a horizontal line.

Dr. Darío Jorge Mario Molina Díaz
TUTOR ACADÉMICO Y METODOLÓGICO

Dedicatoria

A mis papás y a mis hermanos, que me han brindado su apoyo incondicional, amor y comprensión a lo largo de toda mi trayectoria profesional.

A mis amigos, que me han visto crecer y sostenido en momentos difíciles.

Al Hospital Infantil de México Federico Gómez, a mis maestros y a los amigos que me dejó, por enseñarme a cuidar a niños y niñas en este camino.

“Sabemos lo que somos, más no sabemos lo que podemos ser”

William Shakespeare

ÍNDICE

I.	Antecedentes.....	5
II.	Marco teórico.....	8
III.	Planteamiento del problema.....	23
IV.	Pregunta de investigación.....	24
V.	Justificación.....	24
VI.	Hipótesis.....	25
VII.	Objetivos.....	25
VIII.	Métodos.....	26
IX.	Plan de análisis estadístico.....	27
X.	Descripción de variables.....	28
XI.	Resultados del estudio.....	31
XII.	Discusión.....	33
XIII.	Conclusiones.....	34
XIV.	Cronograma de actividades.....	35
XV.	Referencia bibliográfica.....	35
XVI.	Limitaciones del estudio.....	37

I. Antecedentes

La pubertad representa un complejo proceso biológico de desarrollo sexual que puede ser afectado por factores genéticos, nutricionales, ambientales y socioeconómicos. Durante esta fase de desarrollo, los individuos adquieren caracteres sexuales secundarios y capacidad reproductiva. ¹

Hay pocos estudios en la literatura que han evaluado los factores etiológicos de pubertad precoz y estos estudios están limitados en términos de estudios poblacionales y la mayoría de ellos fueron llevados a cabo antes del año 2000.² Así mismo, en la literatura, hay aún menos estudios que hablen de pubertad precoz en niños que en niñas.

En un estudio realizado entre 1979 y 1983 por Prescovich O, et al, en el que se evaluó la respuesta al tratamiento al análogo de la hormona liberadora de gonadotropinas en todos los pacientes con pubertad precoz referidos al centro clínico del National Institute of Health en San Diego, EE. UU., se reportan 129 casos, de los cuales se encontraron 34 niños y 95 niñas. Se identificaron 60 niñas con pubertad precoz central idiopática, mientras que solo fueron diagnosticados 2 niños con pubertad precoz central idiopática.³

Así mismo, Chemaitilly W, et al⁴, en el 2001, reportan que la pubertad precoz central idiopática es rara en niños (menos del 30% de los casos), mientras que lo opuesto sucede en las niñas (más del 80% de los casos).

En el estudio retrospectivo realizado por Lee J, et al⁵, del año 2018, en el que se evaluaron 71 pacientes varones con pubertad precoz central diagnosticada en un período de 15 años en un hospital de tercer nivel de Corea del Sur, se encontró una tendencia al crecimiento de casos de pubertad precoz central idiopática respecto a los casos en los que se encontró una causa subyacente a lo largo de los quince años, y describieron una proporción de 38% de causas subyacentes contra un 62% de origen idiopático.

Hay pocos estudios que analicen las causas de pubertad precoz central y periférica, pues la mayoría se centran solo en una de ambas etiologías, sin embargo, Ziqin L., et al⁶, realizaron un estudio retrospectivo de pubertad precoz en

varones diagnosticados en un centro de tercer nivel de China, para analizar las manifestaciones clínicas y etiología. En este, se incluyeron 82 niños, 62 fueron diagnosticados con pubertad precoz central y 20 con pubertad precoz periférica. De los casos de pubertad precoz central, 49 (79%) fueron idiopáticos, y en 13 (21%) se encontró una causa orgánica, contrario a la tendencia de lo reportado en otros estudios. En cuanto a los casos de pubertad precoz periférica se encontraron 20 casos, resultando un 24.4% de la muestra, estos mostraban características específicas como una edad mucho menor al diagnóstico con una media de 5.50 ± 2.23 años al diagnóstico, contra una media de 8.83 ± 2.19 años en los casos de pubertad precoz central.

Otro estudio retrospectivo que evaluó a los pacientes diagnosticados con pubertad precoz periférica y central en un centro de tercer nivel de Arabia Saudita, en un período de 27 años, encontró una muestra de 62 pacientes, 44 fueron niñas y 16 niños. En las causas encontradas en este estudio, la mayoría de las niñas (67.06%) fueron diagnosticadas con pubertad precoz central idiopática, mientras que en los niños se reportó pubertad precoz central idiopática en 50% de los casos. En cuanto a los casos de pubertad precoz periférica se encontraron un total de 4 pacientes varones con este diagnóstico (2 con deficiencia de 11- β -hidroxilasa, 1 con hipotiroidismo y 1 con adenoma adrenal), mientras que en niñas se encontraron 15 casos y con una variedad más grande de etiologías subyacentes (síndrome de McCune Albright, tumores de la teca luteínica, quistes de ovario, carcinoma adrenal, hipotiroidismo, deficiencia de 21- α -hidroxilasa, entre otros).⁷

En un estudio realizado en Pakistán por Aftab, et al⁸, durante el año 2015 fueron encontrados 43 casos de pubertad precoz (24 de pubertad precoz central y 19 de pubertad precoz periférica), 17 de estos casos fueron en niños, encontrando una mayor incidencia de pubertad precoz periférica con 15 casos contra los 2 reportados como pubertad precoz central. Reportando a la pubertad precoz periférica secundaria a hiperplasia suprarrenal congénita como la más común, encontrada en 12 de los casos.

A pesar de la diversidad reportada en la literatura respecto a la incidencia de los tipos de pubertad precoz y sus determinantes, en México no tenemos estudios que describan estos patrones, a pesar de que se ha demostrado que la incidencia puede variar por la zona geográfica, dependiendo de los distintos factores ambientales, socioculturales y disruptores endócrinos presentes. Así mismo, contar con estudios descriptivos que sean representativos de nuestra población podría ayudar a crear guías diagnósticas y de tratamiento apegadas a la realidad del país, evitando estudios innecesarios y enfocando los esfuerzos diagnósticos a las principales etiologías observadas.

II. Marco teórico

¿Qué es la pubertad?

La pubertad es considerada como una compleja secuencia de eventos biológicos que conducen a la maduración progresiva de los caracteres sexuales que en última instancia conducen a la consecución de la capacidad de reproducción completa.

Según la Sociedad Española de Medicina de la Adolescencia⁹ el término pubertad proviene del latín “*pubere*” que significa pubis con vello y la define como un proceso biológico en el que se produce el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, la maduración completa de las gónadas y glándulas suprarrenales, así como la adquisición del pico de masa ósea, grasa y muscular y se logra la talla adulta. La definición obedece a criterios estadísticos, es decir, si la aparición de los caracteres sexuales secundarios se encuentra dentro del intervalo de ± 2.5 desviaciones estándar para sexo y población de referencia. En niños se considera el inicio puberal normal como el aumento del tamaño testicular entre los 9 y 14 años.

La pubertad no se manifiesta solamente en forma de cambios hormonales y físicos, sino que también con cambios conductuales y psicológicos los cuales son muy importantes para la especie humana, puesto que determinan en gran parte la capacidad del individuo de interactuar con otros dentro de la sociedad en la que se desenvuelven.⁹

Fisiología de la pubertad

Como consecuencia de los cambios hormonales y físicos de la pubertad, el individuo adquiere la capacidad de reproducirse, asegurando de esa manera la perpetuación de la especie a la que pertenece.

La activación del eje hipotálamo – hipófisis - gónada (HHG) es el evento primario fundamental para la iniciación de la pubertad. El eje HHG se activa transitoriamente en la primera infancia, seguido de un período de inactividad relativo en la infancia.⁸ El inicio es el resultado de la interacción de variables genéticas (70 – 80%) y factores reguladores como señales endógenas y ambientales (20 – 30%): Alimentación, disruptores endocrinos, ciclos luz – oscuridad, lugar geográfico, estímulos psíquicos y sociales. Estos cambios son

debidos a la interacción entre el sistema nervioso central, hipotálamo, gónadas y suprarrenales.⁹

Las gónadas y la adenohipófisis no desencadenan el inicio de la pubertad; de hecho, no hay duda de que ésta depende de una serie de cambios que se producen en el cerebro y que dan lugar a la activación de la liberación de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), la cual no sólo controla el proceso de desarrollo sexual, sino también la función reproductora adulta.¹⁰

La amplitud de los pulsos secretorios de GnRH está regulada por la acción de señales estimulantes (sistema glutaminérgico, noradrenérgico, dopaminérgico y kisspeptinas) e inhibitoras (sistema gabaérgico y opiáceos endógenos) que actúan en el hipotálamo. La secreción de GnRH está, además, modulada por la interacción entre las neuronas que la producen y las células gliales circulantes, así como por el sistema nervioso central.

Se ha observado que el inicio de la pubertad está regulado por una red nodal de genes, que regulan los cambios en los circuitos neuronales del núcleo arcuato del hipotálamo. Los cambios son los siguientes:

- a. Cambios transinápticos:
 - a. Aumento de los estímulos excitatorios de las neuronas secretoras de GnRH: vía glutamato y vía kisspeptina.
 - b. Disminución de los estímulos inhibitorios: por neuronas gabaérgicas, neuronas productoras de opioides y neuronas productoras de péptido relacionado con RFamide (ortólogo mamífero del péptido inhibidor de gonadotropinas).
- b. Cambios en las células gliales: Las células gliales contribuyen a la activación de la secreción de GnRH por dos mecanismos:
 - a. A través de la liberación de factores de crecimiento que actúan sobre receptores de las neuronas productoras de GnRH (Factor de crecimiento transformador tipo b [TGFB]), factor de crecimiento epidérmico [EGF] y factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 [IGF-1])

- b. A través de cambios en la adhesividad de las células gliales sobre las neuronas productoras de GnRH.

También tienen lugar cambios epigenéticos (factores externos que modifican la expresión de los genes), influyendo en el momento del inicio puberal: Nutrición, ejercicio, estrés o factores sociales y psicológicos, ritmo circadiano y horas de luz, así como disruptores endocrinos ambientales (principalmente peptidas).⁹

La primera manifestación endocrinológica del inicio de la pubertad es un aumento de la pulsatilidad nocturna de la secreción de hormona luteinizante (LH). En individuos prepuberales, la secreción de LH es pulsátil, pero la magnitud de los pulsos es muy pequeña. Al final de la niñez, la amplitud de la secreción pulsátil de LH empieza a aumentar, pero este aumento se hace primero evidente durante el sueño; a medida que la pubertad progresa, la magnitud de los pulsos nocturnos de LH aumenta paulatinamente, estableciéndose una clara diferencia entre la secreción de LH durante la noche y la que se produce durante el día. Durante las etapas finales de la pubertad la secreción de LH aumenta también durante el día, de modo que en los adultos se pierde la diferencia diurna característica de las etapas iniciales del proceso puberal. En general, se puede decir que estos cambios en la secreción de LH reflejan la activación de los mecanismos centrales responsables de la activación puberal de la secreción de GnRH, y, por consiguiente, del inicio de la pubertad humana.

Durante la infancia, el testículo contiene cordones seminíferos, que están constituidos de células de Sertoli y células germinales y que son muy poco activos. Los testículos crecen lentamente entre los 6 y los 10 años, pero a partir de este momento lo hacen mucho más rápidamente, a medida que la estimulación de las gonadotropinas se intensifica. Esta fase de crecimiento testicular se inicia a una edad variable, que va desde los 10 a los 15 años. Debido a que se produce antes de que las características sexuales secundarias se hagan evidentes, se utiliza como índice clínico para diagnosticar el inicio de la pubertad masculina. Desde el punto de vista histológico, la pubertad del testículo se caracteriza por la proliferación de ciertas células fibroblásticas del tejido intersticial, que son el origen de las células de Leydig, y por el crecimiento de los cordones y la aparición de una

luz central en ellos, que aumentan de diámetro a medida que aumenta el número de células germinales y se establece la espermatogénesis en el epitelio seminífero.

En el feto, el número de células de Leydig y la actividad secretora de estas células aumenta notablemente entre las 11 y 17 semanas de vida intrauterina, para luego disminuir a lo largo del resto de la gestación. La producción de andrógenos por las células de Leydig vuelve a aumentar durante los primeros seis meses de vida extrauterina, pero de forma transitoria, de manera que los niveles plasmáticos de andrógenos permanecen muy bajos durante todo el resto de la infancia y la niñez, para aumentar de nuevo en el momento de la pubertad.

La testosterona es el principal esteroide que secreta el testículo adulto, el cual produce también otros esteroides, como la dihidrotestosterona, la androstenediona y el estradiol. Es de destacar que, durante los años prepuberales, el testículo produce principalmente androstenediona. Entre los 10 y los 17 años, los niveles plasmáticos de testosterona aumentan 30 a 40 veces, un cambio que va acompañado de un crecimiento fálico más pronunciado y de la aparición de vello pubiano y axilar. Se sabe ahora que la testosterona ejerce una influencia considerable sobre el desarrollo y la maduración de los túbulos seminíferos, actuando en conjunto con la FSH. Esto significa que la propia testosterona desempeña un papel significativo en la aparición de los cambios físicos de la pubertad.

Durante muchos años se ha postulado la existencia de factores que, producidos fuera del sistema nervioso central, desencadenan o contribuyen al comienzo de la pubertad. Esta idea deriva originalmente del hallazgo de que las niñas entran en pubertad solo cuando adquieren un peso corporal determinado (47 kg). Entre las hormonas a las que se les ha atribuido este papel destacan la hormona del crecimiento, el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 y la leptina.

Los niveles plasmáticos de la hormona del crecimiento aumentan durante la pubertad tanto en varones como en niñas. El aumento se debe en gran parte a una activación estimuladora de los esteroides gonadales, cuya secreción aumenta considerablemente durante el proceso puberal, siendo los estrógenos los que

estimulan la secreción de hormona del crecimiento en ambos sexos. En los varones, los andrógenos ejercen este efecto después de convertirse en estrógenos a través de un proceso de aromatización que se produce en los tejidos periféricos. La combinación de andrógenos y GH desempeña un papel muy importante en el desarrollo de los huesos largos y en el desarrollo muscular durante la pubertad.

La secreción de hormona del crecimiento es pulsátil, como la de las gonadotropinas, la amplitud, pero no la frecuencia, de los episodios de secreción aumenta durante la pubertad, sobre todo por la noche. Este aumento de secreción aparece en las niñas durante el período en que se inicia el desarrollo de los senos, en los varones se manifiesta más tarde, durante la cuarta fase del desarrollo genital. Los individuos con deficiencia aislada de hormona del crecimiento experimentan un retraso en la pubertad, lo que sugiere que es importante que exista una secreción normal de esta hormona para que la pubertad se inicie a una edad normal.

Los niveles plasmáticos de IGF-1 aumentan en la pubertad humana. Este aumento se inicia al final del período infantil y alcanza valores máximos después del brote de crecimiento somático puberal. Aunque el aumento de la secreción de IGF-1 se debe en gran parte a una acción estimuladora de los esteroides gonadales sobre la producción de hormona del crecimiento (la cual facilita la formación de IGF-1). El IGF-1 es capaz de acelerar el proceso puberal a través de una acción estimuladora directa sobre las neuronas productoras de GnRH.

La leptina es una proteína con características de citocina que actúa en el hipotálamo para inducir saciedad, y también a nivel central induciendo actividad simpática y gasto de energía. Además de estas actividades, la leptina provoca la secreción de GnRH y gonadotropinas a través de un mecanismo indirecto en el que participan neuronas que controlan la actividad secretora de las neuronas productoras de GnRH. Se ha propuesto que la leptina es la sustancia periférica que desencadena la pubertad, sin embargo, no se ha podido demostrar una relación clara entre un aumento de los niveles plasmáticos de leptina y el inicio de la pubertad. Aunque existe un aumento en los niveles plasmáticos de leptina

durante la fase inicial de la pubertad, los cambios son moderados y se relacionan mejor con la edad cronológica y los cambios en la cantidad de grasa corporal que con el inicio de la pubertad misma¹⁰.

Pubertad precoz

La pubertad precoz se define por la aparición de los caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en las niñas y de los 9 años en los niños.¹¹

En función de cuál sea la fuente primaria de hormonas, la pubertad precoz puede clasificarse como central (también conocida como dependiente de gonadotropinas o verdadera) o periférica (también conocida como independiente de gonadotropinas o seudopubertad precoz). La pubertad precoz central es siempre isosexual y tiene su origen en la activación hipotálamo – hipófisis – gonadal, con la consiguiente secreción de hormonas sexuales y la maduración sexual progresiva. En la pubertad precoz periférica aparecen algunos de los caracteres sexuales secundarios, pero no se produce una activación del eje hipotálamo – hipófisis – gonadal normal, con la consiguiente secreción de hormonas sexuales y la maduración sexual progresiva. En este último grupo, los caracteres sexuales pueden ser isosexuales o contrasexuales.¹¹

La pubertad precoz periférica puede inducir también la maduración del eje hipotálamo – hipófisis – gonadal y desencadenar el inicio de una pubertad central. Este tipo mixto de pubertad precoz se produce con frecuencia en enfermedades como la hiperplasia suprarrenal congénita, el síndrome de McCune – Albright y pubertad precoz masculina familiar, cuando la edad ósea alcanza el intervalo puberal (10,5 – 12,5 años).¹²

Pubertad precoz central

Se define por el comienzo del desarrollo testicular (volumen mayor o igual a 4 cc) antes de los 9 años, como resultado de una activación precoz del eje hipotálamo – hipófisis – gonadal.¹³

Los signos clínicos de pubertad precoz central son consistentes con los cambios esperados que ocurren durante la pubertad:

- Incremento en la velocidad de crecimiento
- Aparición de vello púbico y axilar
- Piel grasa o con acné
- Cambios en la musculatura
- Olor corporal
- Aumento del apetito
- Desarrollo de genitales

Sin embargo, la aparición de estas características puberales en niñas menores de 8 años o niños menores de 9 años, no son signos inmediatos de pubertad precoz central porque hay variantes de pubertad temprana.¹⁴

Cuando los signos anteriores apuntan a una pubertad precoz, el siguiente paso en el diagnóstico debería ser la obtención de una radiografía de la mano izquierda para determinar la edad ósea. En pacientes con pubertad precoz central, la edad ósea está relativamente avanzada a la edad cronológica. Edad ósea mayor a 2 desviaciones estándar sobre el rango normal para la edad cronológica es característica de pubertad precoz rápidamente progresiva. El grado de maduración ósea puede ser menos pronunciado si la pubertad precoz es detectada en etapas tempranas.

La medición de niveles hormonales (FSH y LH) ayuda en el diagnóstico diferencial de pubertad precoz. La observación de elevación en LH por métodos sensibles puede ser suficiente para diagnosticar pubertad precoz sin uso de reto de GnRH, sin embargo, la respuesta de LH a GnRH es el “gold standar” para la evaluación de la pubertad precoz central. La prueba de estimulación de GnRH se lleva a cabo administrando GnRH exógena o un análogo de GnRH y obteniendo muestras de sangre basales y a intervalos regulares posterior a la administración.¹⁴

En pacientes con clínica de pubertad precoz y LH prepuberal, está indicado el uso de la resonancia magnética de la cabeza para la identificación de lesiones del sistema nervioso central en niños y niñas menores de 6 años que debutan con pubertad precoz central es un principio generalmente aceptado. Presentar una

patología intracraneal es más común en niños que en niñas por lo que la resonancia magnética es requerida en todos los niños que se presentan con pubertad precoz central.

La edad ósea de los pacientes con pubertad precoz es generalmente avanzada por 2 años o más, o por más de 2.5 desviaciones estándar, en relación con la edad cronológica. Sin embargo, la ausencia de edad ósea avanzada no es una razón para continuar el seguimiento y realizar evaluación cuando incrementa la velocidad de crecimiento o aparecen otros signos de progresión de la pubertad. La edad ósea es utilizada para predecir la talla adulta, aunque esta predicción tiende a sobreestimar la talla y no es muy confiable.

Las principales causas de pubertad precoz central progresiva se resumen en la tabla 1. Muchas malformaciones y lesiones adquiridas han sido asociadas con la pubertad precoz central, las anomalías más frecuentemente detectadas a través de la imagen son hamartomas hipotalámicos, encefalitis, hidrocefalia, neurofibromatosis tipo 1, mielomeningocele y encefalopatía neonatal. Los hamartomas hipotalámicos representan la causa más común, usualmente se manifiesta antes de los 4 años. Este tumor congénito está probablemente compuesto por neuronas productoras de GnRH o células de la glía productoras de TGF- α que causan activación prematura de la liberación de GnRH. El fenotipo de esta enfermedad causado por hamartomas puede estar asociado con anomalías neurológicas, como crisis epilépticas focales o generalizadas, y deterioro cognitivo.¹⁵

Causas de pubertad precoz central progresiva¹⁵

Lesiones del sistema nervioso central: Malformaciones congénitas

- Hamartoma hipotalámico
- Quiste aracnoideo supracelar
- Hidrocefalia
- Glioma o neurofibromatosis tipo 1
- Esclerosis tuberosa
- Displasia septo-óptica
- Malformaciones Chiari tipo II y mielomeningocele

Lesiones del sistema nervioso central: Lesiones adquiridas

- Tumores: Astrocitoma, ependimoma, pinealoma, glioma óptico hipotalámico, craneofaringioma, disgerminoma (no secretor de hCG*), meningioma.
- Posterior a lesiones: perinatal, infección, traumatismo, radioterapia
- Enfermedad granulomatosa
- Parálisis cerebral

Sin lesión en sistema nervioso central

- Idiopática
- Disruptores endócrinos
- Congénitas: mutaciones de ganancia de función en los genes que codifican la kisspectina (*KISS1*) y el receptor de la kisspectina (*GPR54*).

Sin lesión en el sistema nervioso central: Condiciones adquiridas

- Adopción internacional
- Exposición temprana a esteroides sexuales

*Gonadotropina coriónica humana

La exposición prolongada a esteroides sexuales puede resultar en maduración de los centros del sistema nervioso central que son importantes para la iniciación de la pubertad. El decremento en los esteroides sexuales durante el tratamiento de una enfermedad primaria subyacente causa una activación del generador de pulsos de GnRH precozmente maduro por mecanismos de retroalimentación, resultando en lo que es conocido como una pubertad precoz central secundaria.

Esta forma de pubertad puede ocurrir después del tratamiento de hiperplasia suprarrenal congénita, después de remover tumores productores de esteroides sexuales, y en testotoxicosis.¹⁵

En los niños, las biopsias testiculares han mostrado la estimulación de todos los elementos testiculares y se ha observado espermatogénesis con tan solo 5 – 6 años. La altura, el peso y la velocidad de crecimiento están acelerados. La elevada velocidad de maduración ósea produce un cierre temprano de las epífisis, lo que compromete la talla adulta, sobre todo cuando la pubertad comienza a edad muy temprana.¹³

La pubertad precoz central en niños es típicamente asociada con incremento simétrico del volumen testicular, en contraste con la mayoría de las formas de pubertad precoz periférica, que está caracterizada por testículos prepuberales o asimétricos.¹⁵

Una de las principales motivaciones para tratar la pubertad precoz central es promover la ganancia de una talla adulta satisfactoria en pacientes con esta enfermedad. Datos históricos de pacientes no tratados con pubertad precoz indican una pérdida de aproximadamente 20 cm en la talla para los niños y 10 cm para las niñas. Las potenciales consecuencias psicosociales de desarrollarse antes que sus pares también son una consideración al determinar si se suspende el desarrollo puberal. El desarrollo de la pubertad más temprano está asociado con incremento en la probabilidad de involucrarse en prácticas sexuales riesgosas, abuso de sustancias y comportamiento antisocial.

El tratamiento estándar para la supresión del desarrollo puberal en paciente con pubertad precoz central progresiva es la terapia con análogos de GnRH. Estos enmascaran la liberación pulsátil de la GnRH endógena, causando un decremento en la síntesis de LH y FSH.

El desarrollo puberal continúa después de discontinuar la terapia con análogos de la GnRH. No se han reportado efectos en el desarrollo reproductivo o fertilidad.¹⁴

El tiempo óptimo para discontinuar el tratamiento no ha sido formalmente establecido. Los factores que podrían afectar la decisión de cuando parar los agonistas de la GnRH incluyen sincronizar la pubertad con sus pares. El

tratamiento es usualmente interrumpido a la edad de 10 a 11 años. Las manifestaciones de la pubertad generalmente reaparecen dentro de los siguientes meses de suspender el tratamiento con análogos de la GnRH. ¹⁵

El desarrollo mental es generalmente compatible con la edad cronológica. La conducta emocional y los cambios de humor son frecuentes, pero los problemas psicológicos graves son poco habituales. ¹³

Pubertad precoz periférica

Es causada por el exceso de la secreción (estrógenos o andrógenos) por las gónadas o por las glándulas adrenales, esteroides sexuales exógenos o producción ectópica de gonadotropina coriónica humana de un tumor de células germinales. Puede ser isosexual (acorde al sexo del paciente) o contrasexual (virilización en mujeres y feminización en hombres). Los niveles de FSH y LH están típicamente suprimidos (en rangos prepuberales) y no incrementan sustancialmente con estimulación por GnRH. ¹²

Contrario a lo observado en pubertad precoz central, el tipo de desarrollo sexual secundario, la tasa de progresión y la secuencia de eventos puberales en la pubertad precoz periférica pueden ser notablemente diferentes de los que se observan en la pubertad en tiempo normal.

Las principales causas de pubertad precoz periférica incluyen la hiperplasia suprarrenal congénita, síndrome de McCune Albright, pubertad precoz familiar limitada al varón y tumores secretores de esteroides sexuales.

Hiperplasia suprarrenal congénita

La hiperplasia suprarrenal congénita es una enfermedad autosómica recesiva que afecta la biosíntesis de cortisol y es comúnmente asociada con desordenes de la pubertad. Muchos defectos enzimáticos están asociados y las manifestaciones clínicas dependen de la enzima involucrada, el tipo de mutación y la hormona que está sobreproducida o ausente. La más común es la deficiencia de 21 – hidroxilasa, seguida por la deficiencia de 11 – β – hidroxilasa.

La deficiencia de 21 – hidroxilasa se encuentra en más del 90% de los individuos afectados. La 21 – hidroxilasa se encuentra en las vías del cortisol y

mineralocorticoide, y realiza la conversión de 17 – hidroxiprogesterona a 11 – desoxicortisol. La deficiencia de cortisol estimula la secreción de ACTH, la cuál comienza la producción de andrógenos (DHEA y androstenediona). Estos dos andrógenos son convertidos en testosterona y causa signos de virilización.

Las manifestaciones clínicas de la deficiencia de 21 – hidroxilasa pueden ser divididas en 3 diferentes categorías: Clásica perdedora de sal, clásica no perdedora de sal o virilizante simple y la forma no clásica. El fenotipo de los individuos con esta enfermedad existe en un espectro. En los varones con la forma perdedora de sal que no son diagnosticados por tamizaje neonatal, se presentan típicamente con falla de medro y una crisis adrenal entre la 1era y 2da semana de vida. Sus genitales externos parecen normales, con la excepción de hiperpigmentación de la piel.

Postnatalmente, los niños desarrollan vello púbico y axilar, acné, y olor corporal de adulto. Si se encuentra en control inadecuado, el exceso de andrógenos puede causar crecimiento linear rápido y avance en la maduración esquelética, lo cual puede comprometer la talla y causar talla baja.

Los niños y niñas con hiperplasia suprarrenal congénita debido a deficiencia de 21 – hidroxilasa pueden presentarse en la infancia con pubarca prematura y otros signos de exceso de andrógenos.

Un nivel aleatorio de 17 – hidroxiprogesterona > 3500 ng/dL, es diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita clásica. Niveles más bajos se encuentran en formas no clásicas con niveles de 17 – hidroxiprogesterona >1500 ng/dL.

El tratamiento de la deficiencia de 21 – hidroxiprogesterona tiene como propósito suprimir la producción de andrógenos adrenales mientras se evita el sobre tratamiento con glucocorticoides que pueden disminuir el crecimiento.¹⁶

Síndrome de McCune Albright

El síndrome de McCune Albright es una causa rara de pubertad precoz periférica, y es una condición esporádica causada por mutaciones post cigóticas activadoras en el gen *GNAS1* en el cromosoma 20. El gen participa en la elaboración de un receptor mediador que estimula la formación de AMP cíclico intracelular. Las

mutaciones activadoras permiten una hiperfunción autónoma de muchos tejidos endócrinos y no endócrinos.

Aunado a la pubertad precoz periférica, las manifestaciones endocrinas que pueden estar presentes en combinaciones variables incluyen exceso de hormona del crecimiento, hipertiroidismo, exceso de cortisol, hiperprolactinemia e hipofosfatemia.

La tríada clásica de esta enfermedad se describe como displasia fibrosa de huesos, manchas café con leche y pubertad precoz periférica. Sin embargo, ahora es reconocida como una condición heterogénea con un espectro de manifestaciones resultado de una variable distribución en los tejidos de la mutación.

En los hombres con el síndrome de McCune Albright, la pubertad precoz periférica únicamente se presenta en el 21% de los pacientes. El hallazgo histopatológico más común es hiperplasia de las células de Leydig, que puede ser unilateral. Sin embargo, en el 81% de los casos se encontraron hallazgos anormales en el ultrasonido.

El tratamiento de los niños con síndrome de McCune Albright está basado en reportes de casos. La combinación de anastrozol (inhibidor de la aromatasa) y el bloqueador de andrógenos competitivo bicalutamida, ha sido reportado y parece ser una promesa en el tratamiento de esta rara condición.¹⁶

Pubertad precoz familiar limitada al varón

La pubertad precoz familiar limitada al varón o testotoxicosis es una enfermedad rara causado por una mutación activadora del receptor de LH, resultado en secreción autónoma de testosterona por las células de Leydig. Las mutaciones pueden ser de novo o heredadas en forma autosómica recesiva. Característicamente los pacientes tienen testosterona elevada y gonadotropinas suprimidas y el fenotipo clínico es limitado a los hombres. Los niños afectados típicamente se presentan antes de los 4 años con signos de virilización.¹⁶

Se han estudiado diversos tratamientos, sin embargo, el que parece tener mejor impacto en alcanzar la talla blanco familiar es un potente inhibidor de los receptores de andrógenos como bicalutamida y un inhibidor de la aromatasa de

tercera generación como anastrozol. Sin embargo, los resultados de un estudio que evalúe los efectos a largo plazo aún no han sido publicados.¹⁷

Tumores gonadales y adrenales

Los tumores gonadales y adrenales son causas raras de pubertad precoz periférica. Como en otras causas de pubertad precoz periférica, la secuencia de eventos en el desarrollo puberal está alterado y el tiempo de progresión puede ser más rápido comparado con pubertad precoz central.¹⁶

A pesar de ser raros, los tumores secretores de esteroides sexuales pueden originarse en las gónadas o glándulas adrenales e incluyen los tumores de las células de la granulosa ovárica, tumores testiculares de células de Leydig y tumores adrenocorticales. Los tumores de células germinales productores de gonadotropina coriónica humana tienen el potencial de causar pubertad precoz en niños debido a la estimulación de producción de testosterona por las células de Leydig en el testículo por la unión de la hCG al receptor de la LH.¹⁸

Adrenarca precoz

La adrenarca, definida como un evento de maduración adrenal con un incremento en la secreción de dehidroepiandrosterona (DHEA) y su forma más abundante la dehidroepiandrosterona sulfatada (DHEA – S), está asociada con la aparición de vello púbico, vello axilar, olor y, en algunas ocasiones, acné leve. Cuando estos eventos ocurren antes de los 8 años en niñas y antes de los 9 años en niños y están asociados con una velocidad de crecimiento normal, sin evidencia de clitoromegalia, crecimiento peneano o crecimiento testicular, el diagnóstico es generalmente adrenarca prematura.

Los niveles de DHEA – S están típicamente incrementados para la edad. No hay activación del eje hipotálamo – hipófisis – gonadal (los niveles de FSH, LH y testosterona se encuentran en rangos prepuberales). En el 3 al 5% de los casos de adrenarca prematura puede presentarse una forma leve y no clásica de hiperplasia suprarrenal congénita, que puede debutar con características similares. Raramente, tumores virilizantes adrenales o gonadales pueden presentarse con vello púbico temprano, pero lo que distingue la adrenarca

prematura de estos estados patológicos es la presencia de crecimiento del clítoris o el crecimiento progresivo del pene y curva de crecimiento acelerado.

La adrenarca prematura es caracteriza por progresión gradual de vello púbico o axilar secundario al ligero incremento de las concentraciones de los andrógenos adrenales.¹⁵

El abordaje diagnóstico en adrenarca prematura que incluya edad ósea es controvertido pues se ha encontrado hasta un adelanto de 2 años o más en el 30% de los niños con adrenarca prematura y tiene un bajo nivel predictivo para estados patológicos.¹³

Vello genital

El vello genital es considerado un hallazgo inusual, el vello es fino y lacio, localizado alrededor de labios vaginales o sobre el escroto, en contraste con niños con pubertad precoz, en los que el vello es más grueso, rizado y localizado en su mayoría en la sínfisis del pubis. Las concentraciones de testosterona y 17 –OH progesterona fueron normales para la edad, pero aproximadamente la mitad tienen una ligera elevación de dehidroepiandrosterona sulfatada, que sugiere un origen de andrógenos adrenal. Generalmente esta condición es benigna, si no hay aumento del tamaño genital y no aumenta la velocidad de crecimiento, no son necesarios estudios de laboratorio.¹³

III. Planteamiento del problema

Se han realizado múltiples estudios que reportan la incidencia de las causas de pubertad precoz en varones en distintas partes del mundo encontrando resultados que muchas veces se contradicen entre sí [3,4,5,6]. Algunos incluso reportan cambios etiológicos en los últimos años [2,5]. Lo anterior sugiere una fuerte influencia ambiental y otros factores aún no estudiados en el inicio de la pubertad y las causas de pubertad precoz. Sin embargo, en México, no contamos con estudios que analicen la incidencia y las causas más prevalentes de pubertad precoz.

IV. Pregunta de investigación

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

V. Justificación

El hecho de tener una pubertad adelantada conlleva un impacto en el pronóstico de la talla del paciente, además del impacto psicológico de tener un desarrollo puberal más temprano.

Algunos estudios reportan que los varones con pubertad precoz tienen una tasa más alta de depresión y ansiedad, otros no han encontrado asociación.¹⁹ Se ha encontrado un incremento en el tabaquismo, comportamiento delictivo, experiencias sexuales tempranas y desórdenes alimenticios.

Las transformaciones biológicas y sociales que acompañan a la pubertad ponen a los adolescentes muy jóvenes en un mayor riesgo de desarrollar mecanismos de afrontamiento desadaptativos, porque no están preparados para lidiar efectivamente con estos cambios.¹⁹

Sin embargo, en México no contamos con estudios que nos hablen de la incidencia y describan las causas de la pubertad precoz en varones. Es importante caracterizar a nuestra población para elaborar guías de diagnóstico y tratamiento que se adecuen a las necesidades de nuestra población.

VI. Hipótesis

HA: La incidencia y causas de pubertad precoz en niños concuerdan con las reportadas en la literatura mundial.

H0: La incidencia y causas de pubertad precoz en niños no concuerdan con las reportadas en la literatura mundial.

VII. Objetivos

Objetivo general

Estimar la incidencia de pubertad precoz en un hospital de referencia de tercer nivel de atención mexicano.

Objetivos específicos

1. Estimar las proporciones en las que se presentan los casos de pubertad precoz central versus los casos de pubertad precoz periférica.
2. Estimar la proporción de casos en los que la pubertad precoz central es idiopática.

VIII. Métodos

Tipo y diseño de estudio: Estudio retrospectivo descriptivo

Población de estudio: Pacientes varones con diagnóstico de pubertad precoz de acuerdo con escala de Tanner, definida como volumen testicular igual o superior a 4 ml antes de los 9 años, en seguimiento en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Temporalidad: Enero del 2011 a diciembre del 2021

Tipo de muestreo: No probabilístico, de conveniencia

Criterios de selección

- Criterios de inclusión:
 - Niños con diagnóstico de pubertad precoz
 - Pacientes con abordaje diagnóstico completo
- Criterios de no inclusión
 - Pacientes con datos diagnósticos incompletos en expediente clínico

IX. Plan de análisis estadístico

Se desarrolla estudio transversal descriptivo en donde se incluyen todos los pacientes varones con diagnóstico de pubertad precoz en un periodo de 10 años, entre enero del 2011 y diciembre del 2021, en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, obteniendo la información del expediente como sexo, edad, estadio de Tanner y etiología, para posteriormente realizar análisis estadístico con Excel y SPSS 29.0. Se realiza estadística descriptiva con frecuencias y porcentajes para variables cualitativas, como estadio de Tanner y etiología, mientras que para variables cuantitativas se utilizarán medias.

X. Descripción de variables

Independientes: Edad, etiología.

Dependientes: Estadio de Tanner, LH basal, LH post estimulación, FSH basal, FSH post estimulación, testosterona basal, testosterona post estimulación.

Variable	Tipo de variable	de Escala de medición	de Unidad de medición	de Técnica de medición
Edad	Cuantitativa	Discreta	Meses	Tiempo transcurrido entre el nacimiento del individuo y la fecha en que se realiza la evaluación.
Estadio de Tanner	Cualitativa	Ordinal	Etapas	Valoración de la madurez sexual a través de los caracteres sexuales secundarios.
Etiología	Cualitativa	Nominal	Diagnóstico	Describe el diagnóstico asociado a la pubertad precoz.
LH basal	Cuantitativa	Continua	mIU/mL	Medición de los niveles de hormona luteinizante previos a la administración de análogos de GnRH, a través de quimioluminiscencia.

LH post estimulación	Cuantitativa	Continua	mIU/mL	Medición de los niveles de hormona luteinizante 120 minutos posteriores a la administración de análogos de la GnRH, a través de quimioluminiscencia.
FSH basal	Cuantitativa	Continua	mIU/mL	Medición de los niveles de hormona folículo estimulante previos a la administración de análogos de GnRH, a través de quimioluminiscencia.
FSH post estimulación	Cuantitativa	Continua	mIU/mL	Medición de los niveles de hormona folículo estimulante 120 minutos posteriores a la administración de análogos de la GnRH, a través de quimioluminiscencia.
Testosterona basal	Cuantitativa	Continua	ng/dL	Medición de los niveles de testosterona a previos a la administración de análogos de la GnRH, a través de quimioluminiscencia.

Testosterona post estimulación	Cuantitativa	Continua	ng/dL	Medición de los niveles de testosterona 120 posteriores a la administración de análogos de la GnRH, a través de quimioluminiscencia.
---------------------------------------	--------------	----------	-------	--

XI. Resultados

Se realizó una recopilación de los pacientes masculinos con diagnóstico de pubertad precoz de los últimos diez años (de enero del 2011 a diciembre del 2021) de acuerdo con las bases de datos del departamento de bioestadística del Hospital Infantil de México Federico Gómez, 13 cumplían criterios de inclusión al estudio. Obteniendo los siguientes resultados:

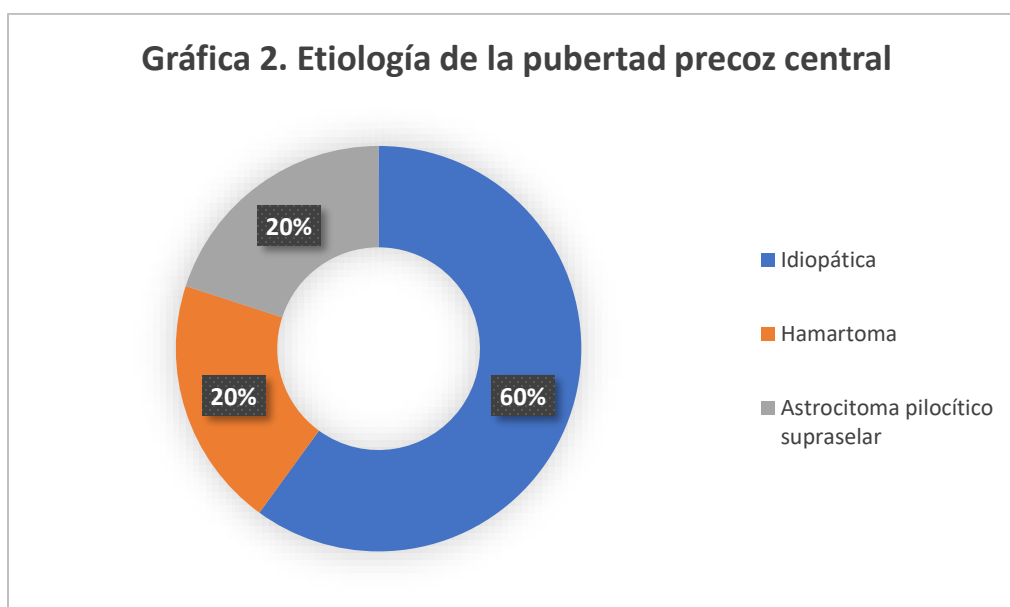


Gráfico 3. Etiología de la pubertad precoz periférica

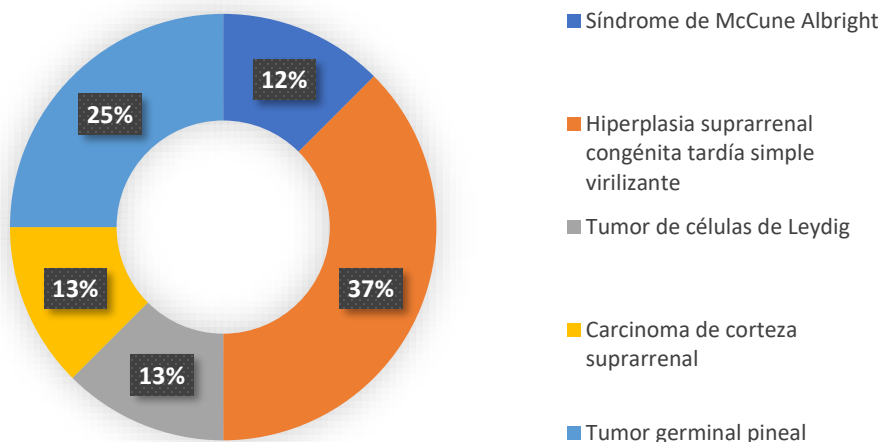
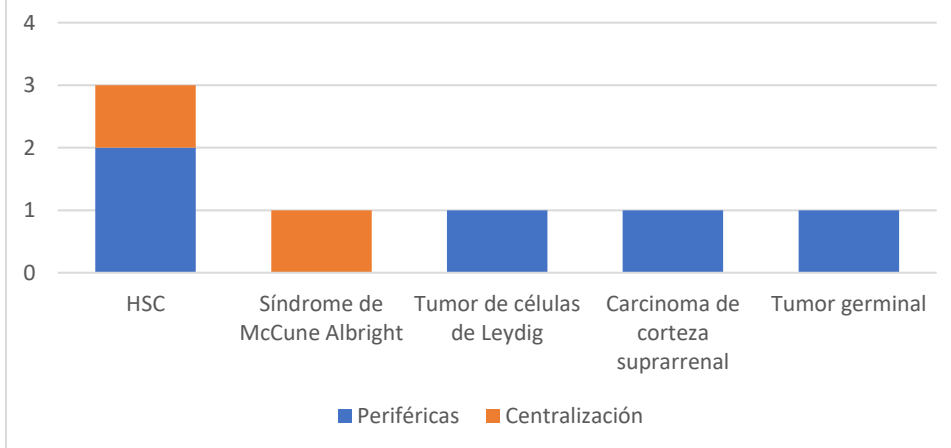


Gráfico 4. Centralización en la pubertad precoz periférica



Respecto a la evolución clínica reportada en la pubertad precoz central, todos los casos fueron tratados con análogos de la GnRH y al astrocitoma pilocítico también se le otorgó radioterapia estereotáctica. En todos los casos se logró la detención de la progresión de los caracteres sexuales.

XII. Discusión

La pubertad precoz es un proceso complejo, con múltiples factores que influyen en ella, muchos de ellos ya descritos a través de distintos estudios descriptivos y de investigación básica y clínica. Sin embargo, se han encontrado diferencias considerables respecto a la incidencia de etiologías reportada en diferentes países en los que se han realizado estudios para caracterizar a su población, lo que sugiere que hay características genéticas o ambientales que podrían provocar las diferencias que se reportan en los diferentes estudios.

En este estudio se puede observar un predominio en los casos de pubertad precoz periférica, siendo un 61.5% de los casos, contrario a la tendencia que muestran los estudios previamente realizados en otros centros de referencia del mundo como China o Arabia, en los que predomina la pubertad precoz central. [6,7].

Respecto a la pubertad precoz de origen central encontramos que el origen idiopático representa el 60% de los casos en este centro, contrario a lo que la literatura nos marca como la distribución habitual puesto que la mayoría de los estudios poblacionales realizados el siglo pasado nos daban una proporción que situaba al origen idiopático en menos del 30% de los casos para los varones.[2,3]

Sin embargo, un estudio propone que hay una tendencia al crecimiento en proporción de los casos de pubertad precoz central idiopática respecto a los casos en los que se encuentra una causa subyacente.⁵ Y en otros, se ha reportado una proporción mayor de casos de pubertad precoz central idiopática, que los casos donde se encuentra una causa subyacente. [6,7]. En este estudio se observa que el 60% de los casos fueron de origen idiopático, siendo concordante con lo que marca la literatura mundial en los últimos años.

Respecto a las causas de pubertad precoz periférica, podemos ver que en la mayoría de los estudios que describen su incidencia [7,8], coinciden que la hiperplasia suprarrenal congénita es la etiología más frecuente de pubertad precoz periférica, esto es similar a los datos reportados en este estudio, encontrando un 37% de las causas.

No se han encontrado reportes que hablen acerca de la frecuencia de la centralización de la pubertad precoz en las diferentes enfermedades, sin embargo,

en este estudio encontramos que se presentó en 2 niños, en un paciente con síndrome de McCune Albright y a uno de los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita.

En esta muestra se puede observar una mejor evolución clínica en los pacientes con pubertad precoz central pues los cambios puberales suelen detenerse al iniciar el tratamiento específico para la enfermedad subyacente, y en el caso de las idiopáticas se observa una detención de la progresión puberal al iniciar el tratamiento con análogos de la GnRH. Sin embargo, en la pubertad precoz periférica observamos edades de inicio más tempranas con pobre respuesta al tratamiento administrado de primera línea y con centralización de algunos de los casos.

XIII. Conclusiones

Las causas de pubertad precoz obtenidas en este centro de referencia son similares a las obtenidas en otros centros de referencia a nivel mundial, sin embargo, tiene diferencias claras (como el predominio de los casos de origen idiopático en la pubertad precoz central), por los que convendría llevar a cabo estudios poblacionales que respondan la pregunta de si la edad de inicio de la pubertad está cambiando.

La pubertad precoz y sus causas son un tema poco descrito en la población mexicana. No es posible encontrar en la literatura reportes acerca de la pubertad precoz que describan las presentaciones clínicas. Sin embargo, la importancia de llevar a cabo este tipo de estudios radica en que la pubertad y su inicio están desencadenados por múltiples factores que van desde los biológicos, como la genética, la raza y los disruptores endocrinos, hasta los psicosociales, en los que se tiene una clara influencia del ambiente en que se desarrolla cada individuo. En la literatura se hace claro énfasis en que aún no se conocen todos los factores involucrados en el inicio de la pubertad, por lo que realizar estudios en pubertad normal y en sus distintas variantes, permitiría identificar los factores asociados a esta.

XIV. Cronograma de actividades

Actividad	Período de tiempo
Redacción de protocolo de investigación	Agosto del 2021 a mayo del 2022
Recolección de datos	Abril del 2022 a abril del 2023
Análisis estadístico	Abril del 2023 a mayo del 2023
Obtención de resultados y redacción de conclusiones	Mayo del 2023 a junio del 2023

XV. Referencias bibliográficas

1. Ziqin L. Precocious puberty in boys: A study based on five years of data from a single center in Northern China. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34013711/>
2. Alikasifoglu, A. et al. (2015) 'Changing etiological trends in male precocious puberty: Evaluation of 100 cases with central precocious puberty over the last decade', *Hormone Research in Paediatrics*, 83(5), pp. 340–344. doi:10.1159/000377678.
3. Pescovitz, O.H. et al. (1986) 'The NIH experience with precocious puberty: Diagnostic subgroups and response to short-term luteinizing hormone releasing hormone analogue therapy', *Journal of Urology*, 136(4), pp. 983–984. doi:10.1016/s0022-5347(17)45170-6.
4. Chemaitilly, W. et al. (2000) 'Central precocious puberty: Clinical and laboratory features*', *Clinical Endocrinology*, 54(3), pp. 289–294. doi:10.1046/j.1365-2265.2001.01229.x.
5. Lee, J. et al. (2018) 'Etiological trends in male central precocious puberty', *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 23(2), pp. 75–80. doi:10.6065/apem.2018.23.2.75.
6. Ziqin, L., Xiaohui, L. and Xiaobo, C. (2021) 'Precocious puberty in boys: A study based on five years of data from a single center in Northern China',

- Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 13(4), pp. 418–425.
doi:10.4274/jcrpe.galenos.2021.2021.0033.
7. Osman HA, Al-Jurayyan NAM, Babiker AMI, Al-Otaibi HMN, AlKhalifah RDH, Alissa SDA, Mohamed S. 'Precocious puberty: An experience from a major teaching hospital in Central Saudi Arabia.' *Sudan J Paediatr* 2017; 17(1):19–24
 8. Aftab, S. et al. (2022) 'Precocious puberty: The clinical profile and the etiological classification of children presented at a tertiary care children's hospital', *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 38(4). doi:10.12669/pjms.38.4.4816.
 9. Gümes-Hidalgo, M., Ceñal González-Fierro, M., y Hidalgo Vicario, M. (2017). Pubertad y adolescencia. *Adolescere*, 5(1), 7-22.
 10. Pombo Arias, M. (2009). *Tratado de endocrinología pediátrica* (4ta ed., pp. 473-524). McGraw Hill.
 11. Kliegman, R., & Nelson, W. E. (2020). *Nelson Tratado de pediatría* (21 ed., Vol. 2). Elsevier.
 12. Long, D. (2015). Precocious puberty. *Pediatrics in Review*, 36(7), 319–321. <https://doi.org/10.1542/pir.36-7-319>
 13. Kaplowitz, P., Bloch, C., Sills, I. N., Bloch, C. A., Casella, S. J., Gonzalez, J. L., Lynch, J. L., & Wintergerst, K. A. (2016). Evaluation and referral of children with signs of early puberty. *Pediatrics*, 137(1). <https://doi.org/10.1542/peds.2015-3732>
 14. Kletter, G.B., Klein, K.O. and Wong, Y.Y. (2014) 'A pediatrician's guide to central precocious puberty', *Clinical Pediatrics*, 54(5), pp. 414–424. doi:10.1177/0009922814541807.
 15. Latronico, A.C., Brito, V.N. and Carel, J.-C. (2016) 'Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty', *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 4(3), pp. 265–274. doi:10.1016/s2213-8587(15)00380-0.
 16. Haddad, N.G. and Eugster, E.A. (2019) 'Peripheral precocious puberty including congenital adrenal hyperplasia: Causes, consequences, management and outcomes', *Best Practice & Research Clinical*

Endocrinology & Metabolism, 33(3), p. 101273.
doi:10.1016/j.beem.2019.04.007.

17. Lenz, A.M. et al. (2010) 'Bicalutamide and third-generation aromatase inhibitors in testotoxicosis', *Pediatrics*, 126(3). doi:10.1542/peds.2010-0596.
18. Eugster, E.A. (2009) 'Peripheral precocious puberty: Causes and current management', *Hormone Research in Paediatrics*, 71(Suppl. 1), pp. 64–67. doi:10.1159/000178041.
19. Walvoord, E. (2010). The Timing of Puberty: Is It Changing? Does It Matter?. *Journal Of Adolescent Health*, 47(5), 433-439. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2010.05.018>

XVI. Limitaciones del estudio

Muestra insuficiente para significancia estadística.

Datos incompletos en expediente clínico.

Errores en codificación de datos en departamento de bioestadística para elaboración de bases de datos.