



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL



UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE PEDIATRÍA "DR.
SILVESTRE FRENK FREUND" CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

TÍTULO
"FRECUENCIA DE PUBERTAD PRECOZ CENTRAL IDIOPÁTICA Y
PUBERTAD RÁPIDAMENTE PROGRESIVA ANTES Y DURANTE LA
PANDEMIA POR COVID-19 EN UN HOSPITAL DE 3ER NIVEL"

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA

Dr. Mariluis Aguilar Medina
Residente Endocrinología pediátrica
Matrícula: 99287262
Teléfono celular: 9931556397
Correo electrónico: mariluisaguilar@gmail.com

TUTORES DE TESIS:

Dr. Hebert Huerta Martínez
Especialista en Endocrinología pediátrica
Departamento de endocrinología UMAE Pediatría CMN SXXI
Matrícula: 98291692
Teléfono: 56276900 ext. 22292
Celular: 5532697137
Correo electrónico: hebert_adv@hotmail.com

Dra. Jessie Nallely Zurita Cruz
Especialista en Endocrinología pediátrica
Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México
Celular: 555 419 45 13
Correo electrónico: zuritajn@hotmail.com

Número de registro: F-2022-3603-077
CIUDAD DE MÉXICO 2023



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.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3603**.
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 042**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 09 CEI 032 2017121**

FECHA **Jueves, 11 de mayo de 2023**

Dr. HEBERT HUERTA MARTINEZ

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **FRECUENCIA DE PUBERTAD PRECOZ CENTRAL IDIOPÁTICA Y PUBERTAD RÁPIDAMENTE PROGRESIVA ANTES Y DURANTE LA PANDEMIA POR COVID-19 EN UN HOSPITAL DE 3ER NIVEL** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2023-3603-028

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dra. Rocío Cárdenas Navarrete
Presidenta del Comité Local de Investigación en Salud No. 3603

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

ÍNDICE

ANTECEDENTES	6
Epidemiología	6
Fisiología de la pubertad	6
Definición de pubertad precoz, adelantada y rápidamente progresiva	9
Factores que modifican el inicio de la pubertad	11
Pubertad precoz y pandemia por COVID-19	14
Posibles efectos de la infección por SARS-COV2	15
JUSTIFICACIÓN	17
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:	18
OBJETIVOS	19
OBJETIVO GENERAL	19
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
HIPÓTESIS	19
MATERIAL Y MÉTODOS	19
Criterios de Selección	20
Muestreo	21
DEFINICIÓN DE VARIABLES	22
Descripción general del estudio	24
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	25
ASPECTOS ÉTICOS	26
RESULTADOS	29
DISCUSIÓN	36
CONCLUSIONES	41
ANEXOS	42
ANEXO 1	42
ANEXO 2	43
BIBLIOGRAFIA	44

RESUMEN

Título: Frecuencia de pubertad precoz central idiopática y pubertad rápidamente progresiva antes y durante la pandemia por COVID-19 en un Hospital de 3er nivel.

Autores: Dr. Hebert Huerta Martínez, Dra. Mariluis Aguilar Medina.

Adscripción: Servicio de Endocrinología, UMAE Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI, IMSS

Introducción: La pubertad es el proceso de maduración del eje hipotálamo-hipófisis-gónada, la cual se encuentra relacionada con el desarrollo de caracteres sexuales secundarios, incremento de la velocidad del crecimiento y adquisición de la capacidad reproductiva. Las alteraciones puberales como la pubertad precoz central y la pubertad rápidamente progresiva han cobrado mayor relevancia con la pandemia por COVID-19 ante el reporte de incremento de casos en otros países.

Objetivo general: Describir la frecuencia de pubertad precoz central idiopática y pubertad rápidamente progresiva antes y durante la pandemia por COVID-19 en un Hospital de 3er Nivel.

Material y métodos: En el servicio de Endocrinología Pediátrica se realizó un estudio retrospectivo, transversal y analítico. Mediante muestreo no probabilístico por conveniencia se seleccionaron a pacientes quienes cumplieron con los criterios de inclusión durante el periodo comprendido entre enero del 2017 hasta diciembre del 2022. Se obtuvieron del expediente electrónico los datos demográficos (edad, sexo, fecha de nacimiento), así como los antropométricos (estatura, peso, IMC, z score IMC), edad de la telarca, menarca, antecedente de infección por COVID-19, actividad física y horas pantalla durante la pandemia, estadio de Tanner mamario, Tanner púbico, niveles séricos de hormona luteinizante, hormona foliculoestimulante y estradiol, edad ósea al diagnóstico, diagnóstico de pubertad precoz idiopática o pubertad rápidamente progresiva. Los participantes se clasificaron en 2 grupos según el momento de la derivación: grupo prepandémico (enero 2017-febrero 2020) y grupo pandémico (marzo 2020-diciembre 2022), y se subdividieron cada uno en 2 grupos: pubertad precoz central idiopática (PPCI) y pubertad rápidamente progresiva (PRP).

Análisis estadístico: Análisis descriptivo con medidas de tendencia central y dispersión; para variables cualitativas frecuencias y porcentajes, variables cuantitativas mediana y rango intercuartil. Los análisis de comparación intergrupos se realizaron mediante prueba t de Student y U de Mann-Whitney según la distribución de la variable. Se evaluaron deltas de las diferencias entre los 2 grupos. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados: El incremento de casos de PPCI y PRP fue del 2.87% (142.7%) durante la pandemia, en comparación con el periodo antes de la misma. Entre las 250 niñas incluidas en el estudio, n=92 (45.8%) pacientes con PPCI se presentaron antes del cierre pandémico, mientras que n=109 (54.2%) fueron diagnosticados durante la pandemia de COVID-19. Si bien PRP se observó en n=11 (22.4%) pacientes antes de la pandemia, n=38 (77.6%) pacientes fueron diagnosticados durante el confinamiento. La presentación con menarca se observó en 23 pacientes con PRP; n=5 (45.5%) estaban en el período prepandémico y n=18 (47.4%) estaban en el período de bloqueo. Las características clínicas, bioquímicas y edad ósea de los pacientes con PPCI y PRP fueron similares entre el período prepandémico y pandémico. Excepto SZ IMC el cual fue menor en aquellas pacientes diagnosticadas con PRP en la pandemia, siendo este último estadísticamente significativo $p=0.018$.

Conclusiones: Si bien el incremento de los casos de PPCI y PRP fueron evidentes, solo el ZS IMC fue estadísticamente significativo, pareciera que el IMC no contribuyó a presentar esta condición durante la pandemia, y se deberían investigar otros factores asociados como causantes como cambios en la composición corporal.

Palabras clave: pubertad precoz central, pubertad rápidamente progresiva, COVID-19.

ANTECEDENTES

Epidemiología

Los trastornos de la pubertad son un problema importante de salud, los cuales se mantienen en incremento.(1) Durante las últimas décadas existe cada vez un mayor reporte de un inicio más temprano en el desarrollo de la pubertad en diversos países.(2)

Estimaciones mundiales sugieren una reducción en la edad de inicio de la pubertad en la población pediátrica.(2) El primer estudio epidemiológico de un registro nacional danés estimó que el 0.2 % de las mujeres presentaba alguna forma de pubertad precoz, mientras que en los hombres era inferior al 0.05%.(3) Otro estudio observacional en España estimó la incidencia anual de pubertad precoz central entre 0.02 y 1.07 casos por 100 000 personas.(4) Un estudio que investigó a la población coreana estimó que la incidencia general informada de pubertad precoz fue de 15.3 por 100 000 niñas y 0.6 por 100 000 niños.(5)

En México no existen estudios poblacionales de la incidencia de pubertad precoz. Rubinstein en el año 2017, reportó una edad media de menarca 11.6 ± 1.1 años, ocurriendo esta dos años después de la aparición de la telarca y con estadios de Tanner mamario III-IV, luego de la fase máxima de velocidad de crecimiento.(6)

Fisiología de la pubertad

La pubertad se define como el proceso de maduración del eje hipotálamo-hipófisis-gónada (HHG) en el que se alcanza la madurez sexual completa.(7)(8) En esta etapa ocurren cambios endócrinos que involucran al eje HHG, sin embargo, la hormona de crecimiento, los factores de crecimiento semejantes a la insulina y la leptina también están relacionados en forma indirecta con el inicio y progresión de la pubertad.(9)

La regulación del eje HHG incluye múltiples interacciones hormonales entre la estimulación por la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), la

retroalimentación negativa de los esteroides sexuales y la inhibina (producida por las gónadas) así como la modulación autócrina/parácrina de la activina y la filastatina en la hipófisis. La kisspeptina, hormona hipotalámica, producida por el núcleo arqueado y periventricular anteroventral, esta descrita como aquella hormona que principalmente promueve la secreción de GnRH. (10)(11)

Un subconjunto de neuronas hipotalámicas denominadas "KNDy" debido a su secreción de kisspeptina, neuroquinina B (NKB) y dinorfina (Dy). La Makorin RING finger protein 3 (MKRN3) es una proteína expresada en el núcleo arqueado y ventromedial. Dentro de las funciones de la MKRN3 se encuentran la inhibición de las neuronas KNDy a través de su acción como ubiquitina ligasa E3, generando una retroalimentación positiva sobre la kisspeptina y NKB, y acción inhibidora de la dinorfina (12)(13)(14).

La GnRH provoca la liberación de la hormona luteinizante (LH) y la hormona estimulante del folículo (FSH) de las células gonadotrópicas de la glándula pituitaria anterior. La FSH y la LH actúan en las células de Leydig y Sertoli en los testículos y las células de la teca y la granulosa del ovario. La zona reticularis de la corteza suprarrenal produce las hormonas responsables de la adrenarquia y funciona por separado del eje hipotálamo-pituitario-gonadal. (15)(16)

Clínicamente el inicio de la pubertad lo marca la aparición y el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, los cuales varían entre individuos, diferentes poblaciones étnicas y entre sexos. En las niñas, la telarquia o aparición del botón mamario suele ser el primer signo de desarrollo puberal (intervalo de 8 a 13 años). En los varones, el inicio de la pubertad lo marca el incremento del volumen testicular, que alcanza o supera los 4 cc, si no se dispone de un orquidómetro, una longitud mayor o igual a 25 mm (intervalo de 9 a 14 años).(17)

Desde la década de los años setenta Marshall y Tanner clasificación la pubertad en cinco etapas en niñas y niños sobre la base de los cambios somáticos en el desarrollo de las mamas, el vello púbico y los genitales, los cuales se han utilizado ampliamente para evaluar el desarrollo de la pubertad. (18)(19),(20)

En las niñas la telarca se presenta a los 8 años en el 2%, a los 9 años en el 14%, 68% a los 10 a 12 años, el 14% a los 12 años y el 2% a los 13 años. En los niños la gonadarca se presenta a los 9 años en el 2%, el 14% a los 10 años, el 68 % de los 11 a 13 años, 14% a los 13 años y 2% a los 14 años. (21)

La progresión puberal sigue una secuencia relativamente predecible, en las niñas lo descrito es la telarca, pubarca seguida por menarca; en los niños la gonadarca, pubarca y espermaquia.(22). En la tabla 1 se describen los eventos desarrollados durante la pubertad.(7)

Tabla 1. Resumen de los eventos y asociaciones clave durante el crecimiento y la pubertad. (7)

	Qué sucede	Cuando	Factores involucrados
Telarca	Aparición del botón mamario (etapa 2 de Tanner), generalmente el primer signo de la pubertad en las niñas	Suele ocurrir después de 8 años de edad (media 10-11 años, rango 8-13 años)	Aumento de los niveles de estrógeno.
Gonadarca	Crecimiento de ovarios y testículos. Aumento de producción de esteroides sexuales (verdadera pubertad central).	El volumen testicular >4cc en M generalmente indica desarrollo puberal. El crecimiento ovárico no se puede ver directamente, pero generalmente coincide con la telarca.	Activación gonadal por acción de LH y FSH, aumentando los niveles de testosterona y estrógeno.
Pubarca	Aparición de vello púbico.	El vello púbico aparece en la adrenarca (puede ser transitorio) y luego nuevamente en el estadio de Tanner 3. En F generalmente 6 meses después de la telarca.	Aumento de los niveles de andrógenos (durante la adrenarca) y esteroides sexuales durante la pubertad central.
Crecimiento puberal	Velocidad máxima de crecimiento observada después de la infancia. Ocurre poco antes de alcanzar la talla final.	Generalmente ocurre en el estadio de Tanner 2 en F (antes de la menarquia en F) y en el estadio de Tanner 3-4 en M.	Múltiples hormonas involucradas. Los niveles de estrógeno provocan la secreción de GH y actúan directamente en la GP. Ocurre más tarde en M debido a que la T necesita mayor concentración para convertir a estradiol a través de la aromatasa.
Espermaquia	Desarrollo de espermatozoides en el testículo y primera eyaculación.	Coincide con el desarrollo de las características sexuales secundarias a mediados de la pubertad.	Aumento de los niveles de T de las células de Leydig y pico nocturno de LH.
Menarca	Primera menstruación (a menudo considerado como la culminación del desarrollo puberal en F)	Por lo general, ocurre 2 años después de la telarquia y poco después del crecimiento puberal.	El estrógeno estimula el crecimiento de útero y la vascularización del endometrio, lo que lleva al desprendimiento de parte del revestimiento. Los ciclos son inicialmente anovulatorios.

DHEA: dehidroepiandrosterona; DHEAS: sulfato de dehidroepiandrosterona; FSH: hormona estimulante del folículo; GH: hormona de crecimiento; GP: placa de crecimiento; LH: hormona luteinizante; T: testosterona.

Definición de pubertad precoz, adelantada y rápidamente progresiva

La pubertad precoz es el desarrollo de características sexuales secundarias en las niñas correspondiente a la aparición del botón mamario antes de los 8 años, y en los niños la presencia de un volumen testicular ≥ 4 cc antes de los 9 años. (7)(23) Esta se encuentra acompañada de un incremento en la maduración ósea y la aceleración del crecimiento (24)(25).

La pubertad precoz se clasifica en dos categorías principales según la etiología encontrando a la pubertad precoz central la cual es dependiente de GnRH y la pubertad precoz periférica la cual es independiente de GnRH (26). Dentro de los factores de riesgo se encuentran los genéticos, endocrinos y ambientales; podemos citar entre los más frecuentes el antecedente de adopción, pequeño para la edad gestacional, el estado nutricional, los disruptores endocrinos, alteración en los patrones de sueño, actividad física y uso de dispositivos digitales (27)

La pubertad precoz central (PPC) se puede dividir en orgánica cuando se asocia con una lesión del sistema nervioso central, ó idiopática cuando en los estudios de imagen (tomografía o resonancia) no se demuestra alguna lesión asociada. Esta última forma es la que ocurre hasta en 90% de los casos en el género femenino. Mientras que en los niños las lesiones orgánicas del SNC son más frecuentes (28)(29)(30)

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 familiar esperada (31). Para su diagnóstico las recomendaciones nacionales sugieren documentar la activación del eje hipotálamo-hipófisis-gónada mediante la determinación de la hormona luteinizante (LH) en sangre. Un valor de LH ≥ 0.3 UI/l determinado por inmunoquimioluminiscencia puede ser considerado como punto de corte adecuado para el diagnóstico de pubertad precoz central, así mismo la relación LH/FSH > 0.6 , como prueba complementaria para el diagnóstico (32).

La prueba de análogo de GnRH (aGnRH) se realiza con el propósito de documentar la activación del eje hipotálamo-hipófisis-gónada en aquellos pacientes con sospecha de PPC y niveles de LH <0.3 UI/l. Consiste en la determinación de LH, FSH y estradiol/testosterona tras un estímulo con un aGnRH acuoso. Los valores de LH > 5 UI/l en las 1-3 horas posteriores al estímulo se utilizan como criterio diagnóstico de PPC (33)(34)(35).

Otro determinante para el inicio de la pubertad es el grado de mineralización ósea, el cual es indicador que facilita el diagnóstico y debe formar parte del abordaje inicial. La edad ósea en pacientes con maduración sexual precoz suele estar avanzada; cuando el avance excede 1 año o 2 desviaciones estándar de la edad cronológica, se considera un avance significativo en la maduración, siendo útil para diferenciar variantes normales de crecimiento, de la pubertad precoz(36).

Los estudios de neuroimagen en el diagnóstico de PPC indica la realización de resonancia magnética cerebral de rutina en todos los niños, niñas menores de 6 años y niñas entre 6 y 8 años con hallazgos neurológicos (37–39).

La pubertad adelantada o temprana es una variante normal de la pubertad, la cual 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.(40) Su presentación conlleva una progresión lenta o no progresiva, con velocidad de crecimiento normal, edad de maduración ósea acorde a la cronológica, y sin repercusión en la talla final(41). Los factores de riesgo asociados en su desarrollo son bajo peso al nacer seguido de recuperación postnatal rápida(42)

La pubertad rápidamente progresiva se define como una progresión a través de las etapas puberales, de una etapa a la siguiente menor a 6 meses.(31) Esta se asocia con un desarrollo puberal muy acelerado, menarca temprana, mayor producción o exposición a hormonas sexuales, lo que lleva al cierre prematuro de la placa de crecimiento y, finalmente, el deterioro del potencial de talla si no se trata(43–45).

Factores que modifican el inicio de la pubertad

En las últimas décadas, el inicio de la pubertad parece haber tenido una presentación más temprana. Las hipótesis que explican este cambio abarcan tantos factores intrínsecos (estado nutricional) y factores extrínsecos (disruptores endocrinos, actividad física, horas de pantalla, alteraciones en los patrones de sueño) (46).

Sobrepeso y obesidad

La leptina, producida en el tejido adiposo y directamente relacionada con la grasa corporal transmite información al cerebro sobre la energía almacenada disponible, actúa a través de su receptor para estimular secreción kisspeptina en el núcleo arqueado, aunque no está claro si se trata de una acción directa sobre las neuronas kisspeptina-neuroquinina B-dinorfina o si la leptina actúa a través de una célula intermedia (47).

Por otro lado, las concentraciones de leptina se incrementan en las mujeres durante la pubertad, pero disminuyen en los varones. Estas diferencias podrían reflejar los cambios en la composición corporal que ocurren durante la pubertad(48).

El inicio del desarrollo de la pubertad se ha visto acelerado en forma paralela con el incremento en el sobrepeso y obesidad en población pediátrica. Hasta el momento la dirección de causalidad no está bien establecida y no se sabe el mecanismo de la asociación entre pubertad temprana y obesidad; sin embargo, se sugiere que el exceso de tejido adiposo condiciona aumento de aromatización de andrógenos a estrógenos, dando una madurez sexual prematura, específicamente relacionado más en el sexo femenino que en el masculino (49–51). Un estudio transversal de 1273 adolescentes de Kuwait identificó una asociación inversa a la menarca temprana y la presencia de sobrepeso y obesidad con un OR 0.84 (0.77-0.93); ($p = 0.001$)(52).

El estudio PANIC de Actividad física y nutrición en niños finlandeses, en el cual se incluyeron 195 niñas de 6 años con un seguimiento de 2 años, reporto un aumento en la incidencia de Talarca en un 11 % (OR 1,11, $p < 0,001$) con cada aumento de una unidad en el porcentaje de grasa corporal inicial después del ajuste por edad inicial y tiempo de seguimiento (53).

Disruptores endocrinos (EDC)

Se definen como “una sustancia química exógena, o una mezcla de sustancias químicas, que pueden interferir con cualquier aspecto de la acción hormonal” (54). Una amplia gama de sustancias, tanto naturales como sintéticas, se piensa que causan trastornos endocrinos, incluidos productos farmacéuticos, dioxinas, bifenilos policlorados, plaguicidas organoclorados, plastificantes y fitoestrógenos que se encuentran comúnmente en nuestra dieta (55,56) Se sugiere que estos EDC desempeñen un papel en el inicio temprano de la pubertad (35)

Los principales EDC que se encuentran abundantemente en nuestro entorno relacionados con pubertad precoz incluyen diclorodifeniltricloroetano (DDT), dioxina, bifenilos policlorados (PCB), bisfenol A (BPA), bifenilos polibromados (PBB), ésteres de ftalato, endosulfán, atrazina y zeranol (57) Dentro de los mecanismos estudiados se describió la interacción con los canales de sodio y calcio en células del eje H-H-G, expresión de genes que codifican la proteína StAR y CYP11A1 (58), agonistas de receptores de estrógeno, ER α y Er β , y antagonista del receptor de andrógenos (59), así como el estímulo de la actividad de aromatasa. La lavanda recientemente se ha reconocido como EDC por su actividad estrogénica, sin embargo, la evidencia científica es pobre (60).

Patrones de sueño

Los patrones de sueño/vigilia durante la pubertad sufren cambios significativos, que incluyen una fase de sueño retrasada (tendencia a acostarse más tarde), duración del sueño más corta, horarios de sueño irregulares (dormir más durante los fines de semana en comparación con los días de semana) y una mayor

capacidad para mantener la vigilia, lo que indica una tolerancia al impulso homeostático para dormir (o "presión del sueño") (61).

Estudios realizados en población China demuestran que estudiantes con reporte de pubertad temprana tenían menos duración del sueño y se acostaban más tarde en comparación con sus contrapartes con pubertad puntual en el análisis MLLR. Encontrándose involucrados dos aspectos: factores sociopsicológicos y secreción hormonal (62). Sin embargo, otros autores describen que este fenómeno solo se encuentra en las niñas, puesto que para los niños la hipótesis no fue apoyada (63)

Una cohorte realizada en 7936 niños comprobó que la edad de la menarca se asoció positivamente con una duración del sueño < 9 horas OR 1,11, a la edad de 13,5 años (64).

En Italia Umano et, al. compararon las alteraciones del sueño posterior al inicio de pandemia por SARS-COV2 entre pacientes con pubertad precoz y controles sanos; a través de la escala Likert reportaron con un valor significativo los trastornos respiratorios del sueño (SBD) (17,1 % frente a 2,6 %, $p = 0,049$); los trastornos de transición sueño-vigilia (SWTD) (25,7 % frente a 2,63, $p = 0,005$); y los trastornos de somnolencia excesiva (DES) (17,1 % frente a 2,6 %, $p = 0,049$) (65)

Actividad física

Un estudio retrospectivo multicéntrico realizado en Italia donde se incluyeron a 490 niños referidos por sospecha de pubertad precoz reportó que la actividad física (expresada en horas/semana) fue considerablemente menor en el grupo de 2020 (mediana: sin actividad física, IQR (nunca a 1-2 h/semana) en 2020 vs mediana: 1-2 h/semana, IQR (0) en 2019; $p < 0,001$) (66)

Heo et al. estudiaron a 62 niñas coreanas con diagnóstico de pubertad precoz quienes fueron seguidas por un año después del inicio del tratamiento con análogo de GnRH, se dividieron en grupos de acuerdo a la ganancia de peso (WG) y pérdida de peso (WL), se determinó que el 64% de estas pacientes realizaban

menos de 30 minutos de actividad física a la semana, mostrando significativamente menos horas en el grupo WG (p 0,048) (67)

Horas de pantalla

El término horas-pantalla o tiempo de pantalla hace referencia a la cantidad de tiempo que una persona le dedica a los dispositivos como celular, tableta, computadora o televisión, cobrando relevancia debido a los efectos secundarios deletéreos de su uso (68)

La Academia Americana de Pediatría dentro de las recomendaciones emitidas sobre el uso de dispositivos electrónicos, se encuentran las siguientes: 1) evitar el uso de pantallas en menores de 18 meses, a menos que se trate de una videoconferencia con otra persona, 2) entre los 18 y 24 meses, el contenido proporcionado debe ser de alta calidad educativa y estar acompañado de un adulto, 3) para infantes de entre dos y cinco años, limitar el tiempo frente a la pantalla a una hora al día, 4) para niños de seis años y mayores, establecer límites de tiempo para el uso de pantallas y asegurarse que las horas de sueño y de actividad física no se vean afectadas y 5) establecer actividades y áreas libres de medios digitales. (69)

Chioma et al. reportaron que el tiempo total dedicado a los dispositivos electrónicos fue mayor en el grupo de 2020 (mediana de 5 a 10 h/semana, IQR (1 a 5 a 10 a 15 h) en 2019 vs 15 a 20 h/semana, IQR (5 a 10) 10 a más de 25 h) en 2020; p < 0,001), aunque no se observó diferencia entre los diferentes subgrupos de 2020 (66)

Pubertad precoz y pandemia por COVID-19

Autor/ Año	País/ Pacientes	Diseño del estudio	Resultados
Stagi, et al.(70) Año 2020	Italia, 49 mujeres con PPC.	Restrospectivo, Transversal, comparativo	Mayor incidencia de PPC y tasa más rápida de progresión puberal durante y después del confinamiento. Incremento significativo del ZS IMC en PPC RP.
Acar, et al.(71) Año 2021	Italia, 124 mujeres con PPC.	Restrospectivo, transversal	El número de casos a un año de la pandemia fue más del doble que en cualquiera de los tres años anteriores. 23.4% presentaron menarca al diagnóstico.
Chen, et al.(72) Año 2022	China, 483 mujeres con PP.	Retropectivo, transversal, comparativo.	Mayor incidencia de PPC, asociada con concentraciones séricas reducidas de MKRN3 y ghrelina.
Umamo, et al. Año 2022 (73)	Italia, 73 niñas.	Retropectivo, transversal,	Mayor incidencia de PPC tras las medidas de confinamiento. Además, PPC mostró tasas más altas de

		comparativo.	trastornos del sueño y acostarse más tarde en comparación con los controles.
Yesiltepe Mutlu, et al. Año 2022 (74)	Turquía, 359 niñas con PPC.	Retropectivo, comparativo.	Inicio puberal menor en el período pandémico en comparación con el año anterior, e incremento de la necesidad de terapia de supresión puberal durante la pandemia.

Posibles efectos de la infección por SARS-COV2

Se han propuesto hipótesis del posible efecto directo de la infección por Sars-cov2 en el desarrollo precoz de la pubertad. El Sars-Cov2 se une a los receptores ACE-II especialmente abundantes en el sistema nervioso central, con el consiguiente transporte neuronal, diseminación por vía hematogena y nasal a través del bulbo olfativo, lo que explica uno de los síntomas típicos de la covid-19 que es la anosmia (75)(76,77). El bulbo olfatorio es de gran importancia para la comunicación química entre el medio ambiente y el cerebro, y los estudios han demostrado inflamación del bulbo olfatorio y del epitelio relacionado con COVID-19 (78,79).

Curiosamente, se ha descrito que un aumento del volumen del bulbo olfatorio está fuertemente correlacionado con el inicio de la pubertad precoz (80). Las neuronas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRh), cuya activación es necesaria para el inicio de la pubertad, comparten un origen embrionario común con las neuronas del bulbo olfatorio de esta región. Además, las neuronas érgicas gammaaminobutíricas (GABA) también son muy abundantes en esta área y son necesarias para el control del momento de la pubertad (81); por lo tanto, una acción directa del virus en ambas neuronas es factible y podría potencialmente desencadenar una pubertad precoz. Los efectos de Sars-cov2 en el sistema nervioso central podrían ocurrir a través de diferentes mecanismos, como el transporte a través de la barrera hematoencefálica, creando áreas de mayor permeabilidad debido a la infección y mediante la activación de vías neuronales(76).

De igual manera, se ha demostrado que Sars-cov2 puede activar los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) (82) que promueven la secreción pulsátil de GnRH

y pueden acelerar el inicio de la pubertad en mamíferos (83). Esto podría sugerir aún más un posible efecto directo de la infección por el virus en el desencadenamiento de la pubertad.

JUSTIFICACIÓN

Las tendencias seculares sugieren una modificación en el inicio de la pubertad con aparición a edades más tempranas en niñas, sin embargo, en niños los datos son escasos. Estas observaciones son de gran relevancia clínica ya que la definición de la edad normal al inicio de la pubertad determinará quién se someterá a exploración por alteraciones de la pubertad. Además, tales tendencias seculares sugieren fuertemente influencias ambientales entre las que se han identificado las epidemias mundiales de obesidad en curso y los disruptores endócrinos. Recientemente se han reportado diversos estudios los cuales demuestran un incremento de pubertad precoz, y rápidamente progresiva durante la pandemia por COVID-19.

Hasta el momento no existen estudios que describan la frecuencia del incremento de estas alteraciones puberales. Ante esto proponemos describir su frecuencia y las características de los pacientes con diagnóstico de pubertad precoz central y pubertad rápidamente progresiva durante la pandemia por COVID-19.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las alteraciones puberales relacionadas con el inicio precoz y con la rápida progresión son uno de los padecimientos más comunes en la práctica médica de la endocrinología pediátrica. Estas requieren un diagnóstico y tratamiento oportunos con la finalidad de lograr un crecimiento longitudinal final de acuerdo con el potencial genético familiar y prevenir la privación social. La pubertad precoz central y pubertad rápidamente progresiva durante la pandemia por COVID-19 son un problema creciente determinado en otros países y México, no es la excepción.

La identificación de la frecuencia y características de las pacientes con estas alteraciones puberales permitirá identificar y realizar intervenciones oportunas en la atención inicial e integral de las niñas.

Por lo antes mencionado nos planteamos las siguientes preguntas de investigación.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuál es la frecuencia de pubertad precoz central idiopática y pubertad rápidamente progresiva antes y durante la pandemia por COVID-19 en niñas atendidas en la consulta externa de endocrinología de un hospital de tercer nivel?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Describir la frecuencia de pubertad precoz central idiopática y pubertad rápidamente progresiva antes y durante la pandemia por COVID-19 en niñas atendidas en la consulta externa de endocrinología pediátrica.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características sociodemográficas de las pacientes que presentaron pubertad precoz central idiopática y pubertad rápidamente progresiva antes y durante la pandemia por COVID-19.
- Describir los cambios en el score Z del índice de masa corporal (IMC) antes y durante la pandemia.
- Describir el tiempo de actividad física y el uso de dispositivos electrónicos durante la pandemia por COVID-19.

HIPÓTESIS

Los casos de pubertad precoz central idiopática y pubertad rápidamente progresiva se esperan presenten un incremento del 19.5% durante el año 2020, en comparación con el periodo antes de la pandemia.(84)

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: Estudio transversal, retrospectivo y analítico.

Universo de estudio: Pacientes escolares y adolescentes, sexo femenino, derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social que acuden a la consulta externa de Endocrinología del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Lugar de estudio: Consulta externa del servicio de Endocrinología, en la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Periodo de estudio:

Grupo 1: Prepandémico Enero 2017- Febrero 2020

Grupo 2: Pandémico Marzo 2020- Diciembre 2022

Cada grupo contará con 2 subgrupos:

- Grupo A: Pubertad precoz central idiopática
- Grupo B: Pubertad precoz rápidamente progresiva

Criterios de Selección

GRUPO A

Criterios de inclusión

- Población pediátrica de edad comprendida ≥ 6 años.
- Sexo femenino.
- Pacientes con estadio de Tanner mamario ≥ 2
- Diagnóstico de pubertad precoz central idiopática

GRUPO B

Criterios de inclusión

- Población pediátrica de edad comprendida ≥ 8 años.
- Sexo femenino.
- Pacientes con estadio de Tanner $\geq 3-4$
- Diagnóstico de pubertad precoz central rápidamente progresiva

AMBOS GRUPOS

Criterios de exclusión

- Pacientes portadoras de alguna enfermedad genética asociados a pubertad precoz central, que incluye síndrome de Prader-Willi, síndrome de Rett, síndrome de Williams, etc.
- Pacientes portadoras de algún defecto del sistema nervioso central.
- Pacientes con padecimientos oncológicos/hematológicos.
- Pacientes que hayan tenido exposición previa a dosis altas de esteroides sexuales, como hiperplasia suprarrenal congénita o Síndrome de McCune Albright.

Criterios de Eliminación

- Que cuente con menos de 3 consultas durante su seguimiento que no permitan evaluar el comportamiento posterior al diagnóstico.
- Expedientes con datos clínicos o bioquímicos incompletos.

Muestreo

No probabilístico, por conveniencia.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

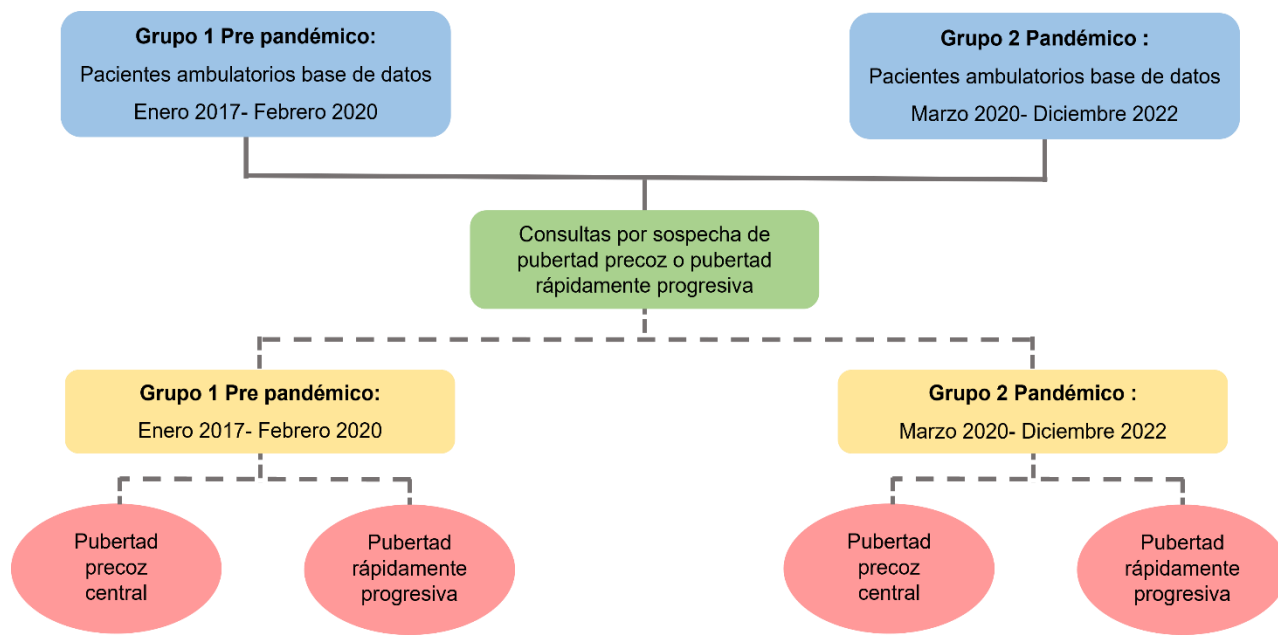
VARIABLES				
VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDICIÓN
Infección por COV2	Enfermedad infecciosa causada por el virus SARS-CoV-2	Se obtendrá del expediente electrónico por medio del interrogatorio directo al tutor del paciente.	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
Pubertad precoz central idiopática	Aparición de caracteres sexuales secundarios a una edad cronológica inferior a -2.5 DE de la media para la población de referencia.	Desarrollo de características sexuales secundarias en las niñas correspondiente a la aparición del botón mamario antes de los 8 años. Esta se encuentra acompañada de un incremento en la maduración ósea y la aceleración del crecimiento.	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente
Pubertad rápidamente progresiva	Desarrollo puberal acelerado con progresión más rápida que la pubertad normal.	Progresión a través de las etapas puberales (Tanner), de una etapa a la siguiente en menos de 6 meses.	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente
Score Z del IMC inicial	Un z-score es el número de desviaciones estándar de la media de un punto de información.	Se registró al momento de la primera valoración como el resultado de dividir el peso en kilos entre la estatura al cuadrado del paciente y este valor se comparará con las tablas de la CDC para el sexo y edad del paciente, asignándole el score Z correspondiente.	Cuantitativa continua	Z-score
Edad cronológica al diagnóstico	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de la evaluación.	Se determinará calculado a partir de la fecha de nacimiento proporcionada al momento de la primera valoración.	Cuantitativa Continua	Años y meses cumplidos
Peso	Masa o cantidad de peso de un individuo	Determinación de peso en kilogramos proporcionado por báscula digital	Cuantitativa continua	Kilogramos
Talla	Mide el tamaño del individuo desde la coronilla de la cabeza hasta los pies	Distancia desde el calcáneo hasta el vértex.	Cuantitativa continua	Centímetros
Índice de masa corporal (IMC)	Razón matemática que asocia la masa y talla de un individuo.	Peso en Kg dividido entre la talla en m al cuadrado	Cuantitativa continua	Kg/m ²
Estado nutricional	Estado nutricional evaluado por somatometría (peso, talla e índice de masa corporal o peso	Determinación de peso mediante báscula digital, talla determinada mediante	Cualitativa ordinal	Normopeso Sobrepeso Obesidad

	para la talla) y comparado de acuerdo con las gráficas de crecimiento de la CDC/OMS	estadímetro.		
Estadio puberal	Grado de desarrollo puberal mamario de acuerdo con la escala de Tanner a través de la exploración física de la paciente por el médico tratante del servicio de Endocrinología Pediátrica.	Se valorará mediante los criterios de Tanner mamario	Cualitativa nominal	I, II, III, IV, V
Telarca	Aparición del botón mamario generalmente el primer signo de la pubertad en las niñas.	Se obtendrá del expediente electrónico por medio del interrogatorio directo al tutor del paciente.	Cuantitativa Continua	Meses
Menarca	Primera menstruación, ocasionado por la estimulación del estrógeno en el útero, con la vascularización del endometrio, lo que lleva al desprendimiento de parte del revestimiento.	Se obtendrá del expediente electrónico por medio del interrogatorio directo al tutor del paciente.	Cuantitativa continua	Meses
Horas pantalla durante la pandemia	Cantidad de tiempo que una persona le dedica a los dispositivos como celular, tableta, computadora o televisión.	Se obtendrá del expediente electrónico por medio del interrogatorio directo al tutor del paciente.	Cuantitativa continua	Horas/día
Actividad física durante la pandemia	Todo movimiento del cuerpo que requiera un mayor gasto energético que el reposo.	Se determinará mediante el cumplimiento de las recomendaciones de la OMS de > 60 min de ejercicio moderada a vigorosa intensidad al día.	Cuantitativa continua	Minutos/semana
Edad ósea	Estimación de la maduración de los huesos de un niño. A medida que una persona crece desde la vida fetal hasta la adulta, los huesos del esqueleto cambian de forma y tamaño.	Edad ósea (Radiografías AP de mano no dominante) evaluándose a través del método de Greulich y Pyle por Endocrinólogo Pediatra	Cuantitativa continua	Meses
Hormona Luteinizante	Hormona glicoproteica secretada en la adenohipófisis que contribuye a la maduración de las células germinales primordiales. En las mujeres estimula las células de la teca para producción de andrógenos y en los hombre estimula las células de Leydig para producción de testosterona.	Nivel sérico tomado a la paciente con 12 horas de ayuno, a través de venopunción medido por inmunoquimioluminiscencia de diagnóstico in-vitro para la determinación cuantitativa.	Cuantitativa de razón	UI/I
Hormona Folículo Estimulante	Hormona glicoproteica secretada en la adenohipófisis. En mujeres estimula las células de la granulosa y provoca la maduración del folículo ovárico. En los hombres estimula las células de Sertoli e inicia la espermatogénesis	Nivel sérico tomado a la paciente con 12 horas de ayuno, a través de venopunción medido por inmunoquimioluminiscencia de diagnóstico in-vitro para la determinación cuantitativa.	Cuantitativa de razón	UI/I
Estradiol	Esteroides sexuales producidos por el ovario. Regula el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios femeninos, el crecimiento uterino, el	Nivel sérico tomado a la paciente con 12 horas de ayuno, a través de venopunción medido por Inmunoensayo enzimático	Cuantitativa de razón	pg/ml

	engrosamiento de la mucosa vaginal, el estirón puberal, el cierre epifisario y la mineralización ósea.	de diagnóstico in-vitro para la determinación cuantitativa.		
--	--	---	--	--

Descripción general del estudio

1. De la base de datos de la consulta externa de endocrinología pediátrica se identificaron a todos los pacientes con diagnóstico de pubertad precoz central idiopática y pubertad rápidamente progresiva desde enero 2017 hasta diciembre del 2022.
2. De esa base de datos, se identificaron a los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión.
3. Del expediente clínico y digital se recabaron los datos demográficos (edad, sexo, fecha de nacimiento), así como los antropométricos (estatura, peso, IMC, z score IMC), edad de inicio de telarca o botón mamario, menarca, antecedente de infección por COVID-19, actividad física, horas pantalla durante la pandemia, estadio de desarrollo puberal de Tanner mamario al diagnóstico, estadio de desarrollo puberal de Tanner púbico al diagnóstico, niveles séricos de hormona luteinizante, hormona foliculoestimulante y estradiol, edad ósea al diagnóstico, diagnóstico de pubertad precoz central idiopática o pubertad rápidamente progresiva. (Anexo 1 Exploración rutinaria de los pacientes)
4. Se eliminaron a los pacientes con datos incompletos o que presenten criterios de exclusión.
5. Todos estos datos se recabaron en una hoja de recolección de datos, posteriormente se realizó una base de datos para salvaguardar la información personal de los pacientes, y los datos obtenidos fueron analizados con el programa estadístico STATA versión 14.



ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para las variables demográficas se empleó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión. Para valorar la distribución de los datos se utilizó la prueba Kolmogorov-Smirnov; en caso de distribución normal, se utilizó media y desviación estándar; mientras que, en variables no paramétricas, se utilizó mediana y rango intercuartil. Para las variables cualitativas se utilizaron frecuencia y porcentajes.

Se dividió a los pacientes en 2 grupos según el momento de la derivación en grupo prepandémico (enero 2017-febrero 2020) y grupo pandémico (marzo 2020-diciembre 2022), y se subdividieron cada uno en 2 grupos: pubertad precoz central idiopática (PPCI) y pubertad rápidamente progresiva (PRP). Para el análisis de comparación intergrupos se utilizó la prueba T student, U de Mann-Whitney y Kruskal Wallis según la distribución de la variable. La comparación de variables categóricas se realizó mediante prueba de chi cuadrada. Se evaluaron deltas de las diferencias entre los 2 grupos.

Se tomó como estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$

Se utilizó el programa estadístico STATA v.14

ASPECTOS ÉTICOS

Para realizar el presente proyecto de investigación hemos considerado las pautas de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial en Helsinki, Finlandia en junio 1964 y enmendada por la 64ª Asamblea General, en Fortaleza, Brasil de octubre 2013; así como también en el marco establecido según el Reglamento de la Ley General de Salud en el Título III, Capítulo III artículo 41bis, fracción II y el Título Quinto, Capítulo único, Artículo 100 y el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en el Título II, Capítulo I, Artículos 13, 14, 16 y 17. Así como las directrices del Comité de Investigación Local, el Comité de Ética y Coordinación de Educación e Investigación Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Riesgo de la investigación

De acuerdo con lo establecido la Ley General De Salud En Materia De Investigación Para La Salud conforme a los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, Título II, Capítulo I, artículo 17, el presente estudio se considera una investigación sin riesgo (categoría I) ya que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y no se realizará ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participaran en el estudio. Por lo que la investigación por sí misma no representa ningún riesgo para los pacientes involucrados y al ser un estudio sin riesgo no se requiere consentimiento informado.

Estudio en población vulnerable

Los participantes son una población vulnerable al tratarse de menores de edad, por lo que se solicitará la aprobación de los Comités de Investigación y Ética en

Salud del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI, para poder realizar la revisión de los expedientes de los pacientes.

Confidencialidad

Los datos obtenidos fueron manejados en forma que no se identifique a los pacientes involucrados, la información se protegió utilizando códigos alfanuméricos para el manejo de recolección de datos y por ende se omitió el uso del nombre o número de seguridad social que pudiera lograr identificar al paciente y lograr conservar la privacidad y confidencialidad de todos los pacientes. Toda la información o datos fueron manejados por los investigadores responsables: la Dra. Mariluis Aguilar Medina y el Dr. Hebert Huerta Martínez. De igual forma, en caso de que los resultados del estudio sean publicados, ningún dato de identificación de la y los pacientes será divulgado.

Resguardo de la información

El responsable oficial de resguardar la información es la Dra. Mariluis Aguilar Medina, y al concluir su ciclo académico en la unidad de postgrado pasará a protegerla al Dr. Hebert Huerta Martínez médico adscrito del servicio de endocrinología pediátrica. El tiempo de resguardo de la información será de cinco años y posteriormente se depurará. La información será resguardada en formato Excel en una computadora portátil y en una memoria USB las cuales únicamente tendrán acceso los investigadores del estudio. Para acceder al Software se requerirá insertar una contraseña de 8 caracteres alfanuméricos únicamente conocidos por los mismos investigadores.

Beneficio a la sociedad

Considerando el incremento en los casos de pubertad precoz central idiopática y pubertad rápidamente progresiva el cual ha sido documentado en otros países, es importante estudiar los factores asociados a dichas entidades. Logrando identificar a los sujetos para una detección temprana y envió oportuno al especialista.

Ante esto consideramos iniciar una línea de investigación para evaluar el desarrollo puberal en dos cohortes históricas, siendo la primera prepandemia y la segunda durante la pandemia por SARS CoV-2.

Los pacientes identificados con pubertad precoz central idiopática y pubertad rápidamente progresiva recibieron asesoría sobre tratamiento de primera línea, se brindaron medidas higiénico dietéticas con plan de alimentación de acuerdo con los requerimientos necesarios por edad y sexo, asesoría en la realización de actividad física necesaria para garantizar un beneficio sobre el estado de salud del paciente. Se les brindó seguimiento en la consulta externa de endocrinología pediátrica al menos cada 4 meses con la finalidad de evaluar la evolución sobre el diagnóstico de pubertad precoz, y pubertad rápidamente progresiva. En caso necesario se realizó referencia al servicio de nutrición y psicología como manejo conjunto, y en caso de cumplir criterios diagnósticos para pubertad precoz, y rápidamente progresiva se administró tratamiento en base a las guías internacionales y nacionales sobre tratamiento.

RESULTADOS

Se identificaron un total de 351 pacientes que fueron evaluadas en la consulta externa del Departamento de Endocrinología pediátrica por sospecha de pubertad precoz y pubertad rápidamente progresiva durante el periodo comprendido de enero 2017 a diciembre 2022.

La población de estudio estuvo compuesta por 280 pacientes que cumplieron con los criterios de selección; eliminándose 30 niñas debido a expedientes incompletos. Se dividieron en 2 grupos: grupo prepandemia (enero 2017-febrero 2020) en el cual se registraron 103 niñas (92 correspondieron a PPCI y 11 a PRP), y grupo pandemia (marzo 2020-diciembre 2022) incluyendo a 109 PPCI y 38 niñas con PRP respectivamente.

Los casos de pubertad precoz central idiopática y pubertad rápidamente progresiva presentaron un incremento del 2.87% (142.7%) durante la pandemia, en comparación con el periodo antes de la misma. El mayor aumento por estos diagnósticos se observó en 2022, con un total de 73 pacientes identificados con PPCI y PRP entre un total de 958 consultas (7.62%), en comparación con 49 pacientes / 860 consultas en el año 2019 (5.69%). Gráfico 1. Número de casos de PPCI/PRP por año de acuerdo con los grupos.

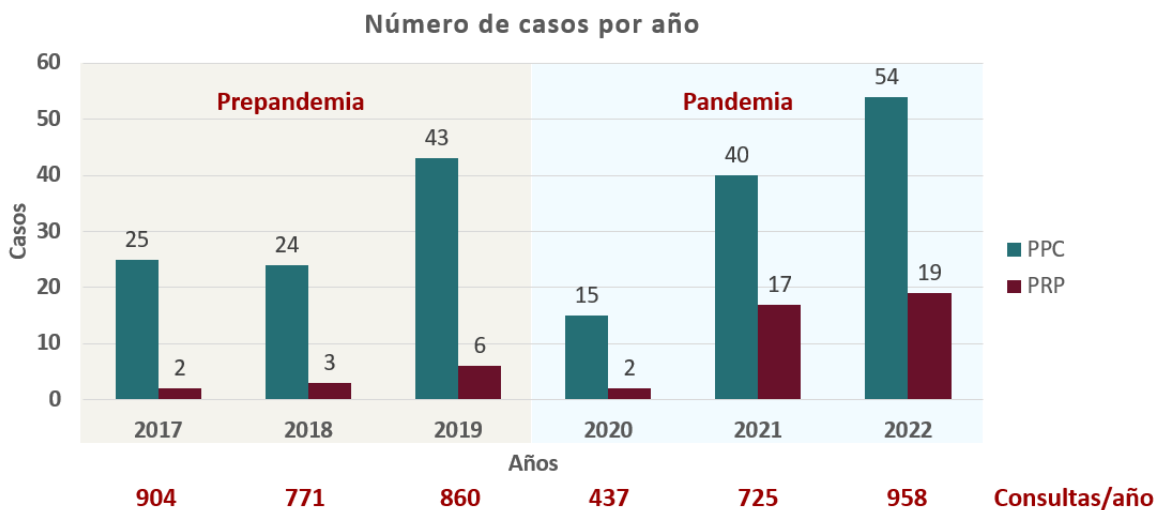


Gráfico 1. Número de consultas por año y casos identificados por PPCI y PRP en prepandemia y pandemia.

Las características clínicas y sociodemográficas de las 201 pacientes con diagnóstico de PPCI al momento de la evaluación inicial se describen en la Tabla 1. En este grupo la mediana de edad de las niñas al momento de la primera consulta fue de 93 meses en prepandemia y 96 meses en pandemia. Los datos antropométricos demostraron una mediana de percentil de peso de 85.5 en prepandemia y 75 en pandemia, así como mediana de Score Z de +1.12 y +0.79 respectivamente, lo cual se corroboró con un menor porcentaje de sobrepeso y obesidad en el grupo de pandemia con un 33%. Para el desarrollo puberal en grupo prepandemia el 51.1% tenía ya un Tanner mamario 2, Tanner mamario 3 en el 39.1% y Tanner mamario 4 en el 9.8%, mientras que durante la pandemia el % de Tanner 2 mamario fue mayor en 35.5%, 50.5% en Tanner mamario 3 y 13.8% en Tanner mamario 4. Para la edad biológica determinada a través de la edad ósea de carpo mano no dominante, ésta se encontró más avanzada en el grupo pandemia vs prepandemia con mediana de 126 vs 120 meses respectivamente. Así mismo se analizaron las determinaciones basales de gonadotropinas siendo la

LH mayor en el periodo de pandemia, mientras que para la FSH y estradiol no se encontraron diferencias entre ambos grupos. De igual manera se puede observar que al realizar la comparación de las características clínicas, radiológicas y de laboratorio entre ambos grupos, éstas no fueron estadísticamente significativas.

Tabla 1.- Características clínicas, bioquímicas y radiológicas de las pacientes con PPCI al diagnóstico en grupos prepandemia y pandemia.

		n=92 (36.8%)		n=109 (43.6%)			
		Mediana (RIQ)		Mediana (RIQ)			
Variable		Prepandemia		Pandemia		p	
Edad cronológica (meses)	93	(83.2, 100)		96	(87.5,105)		0.053
Telarca (meses)	84	(72,91)		84	(80,90)		0.88
Adrenarca (meses)	84	(78,92)		86	(82,95)		0.72
Percentil peso	85.5	(53,95)		75	(50,90)		0.18
Score Z Talla	0.56	(-0.37,1.24)		0.3	(-0.25,1.04)		0.123
Score Z IMC	1.12	(0.08,1.58)		0.79	(0.09,1.28)		0.054
Estado nutricional		Normopeso n=45 48.9%		Normopeso n=73 67%			
		Sobrepeso n=25 27.2%		Sobrepeso n=18 16.5%			0.51
		Obesidad n=22 23.9%		Obesidad n=18 16.5%			
Delta TBF	1.62	(0.73, 2.5)		1.31	(0.69,1.99)		0.48
Tanner mamario	2	n=47 51.1%		2	n=39 35.8%		
	3	n=36 39.1%		3	n=55 50.5%		0.82
	4	n=9 9.8%		4	n=15 13.8%		
Tanner púbico	1	n=48 52.2%		1	n=52 47.7%		
	2	n=26 28.3%		2	n=34 31.2%		
	3	n=15 16.3%		3	n=20 18.3%		0.65
	4	n=3 3.3%		4	n=3 2.8%		
LH (UI/I)	0.85	(0.3,1.91)		1.02	(0.41,2.66)		0.71
FSH (UI/I)	3.4	(1.98,5.5)		3.2	(2.1,5)		0.67
Estradiol (pg/ml)	19.8	(10,32.0)		18	(10,35.3)		0.26
Edad ósea (meses)	120	(108,132)		126	(108,132)		0.50

En cuanto al estilo de vida, se encontró una actividad física diaria en estas pacientes menor durante el año 2021, en comparación con los grupos 2020 y 2022 (mediana 0 min/día RIQ 0,60 min en el año 2021 vs 30 min/día RIQ 0,60 min en el año 2020 y 30 min/día RIQ 0,120 min en el año 2022). Gráfico 2.

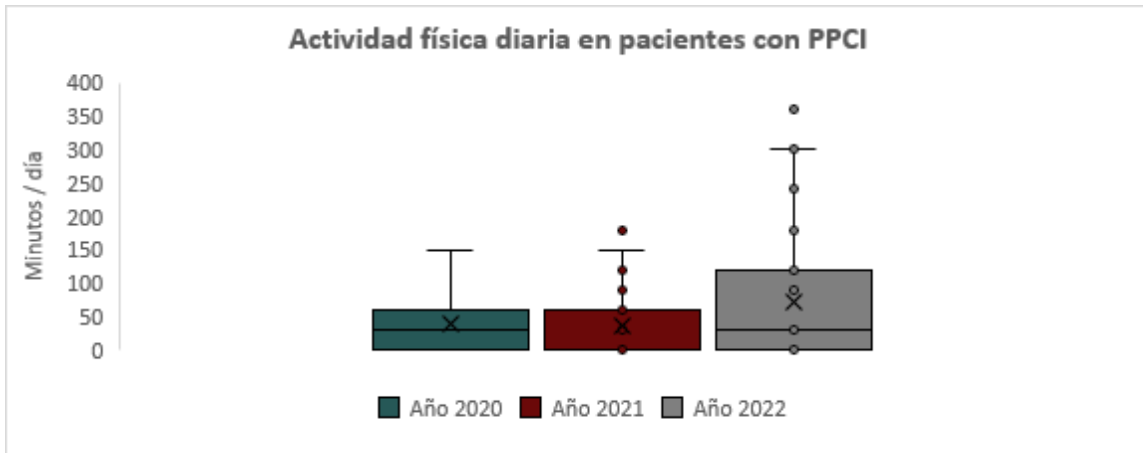


Gráfico 2. Actividad física diaria en las poblaciones 2020,2021 y 2022

Además, el tiempo de exposición diaria a horas de pantalla fue considerablemente mayor en el año 2022 que en los grupos 2020 y 2021 (mediana 3.75 h RIQ 3,5.8 en el año 2022 frente a mediana 4 h RIQ 2.5,5.5 en el año 2020, mediana 4 h RIQ 3,6 en el año 2021). Gráfico 3.

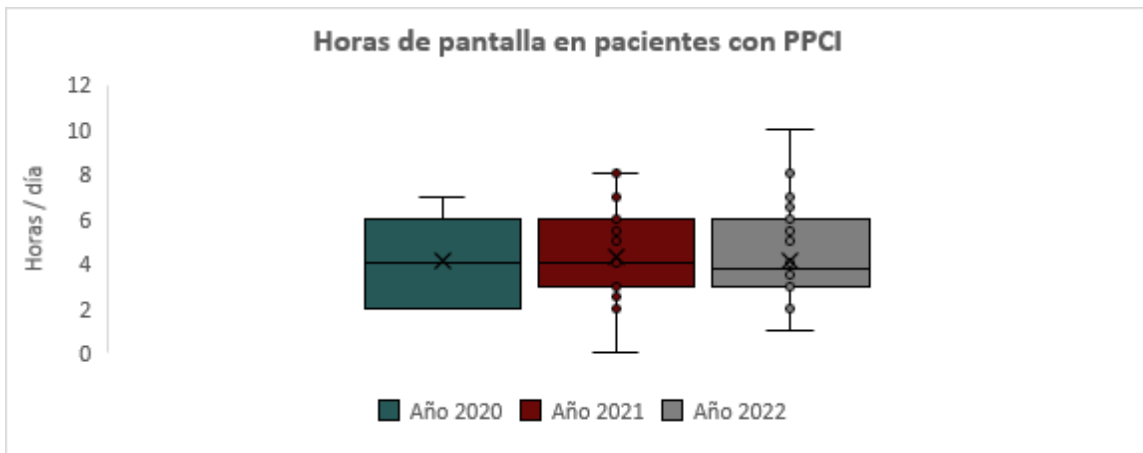


Gráfico 3. Exposición diaria a horas de pantalla en las poblaciones 2020, 2021 y 2022.

Las características de las 49 pacientes con diagnóstico de PRP se presentan en la Tabla 2. Al diagnóstico se observó mediana de edad de 108 vs 111.5 meses en ambos grupos. En cuanto a las variables antropométricas el percentil de peso en periodo de prepandemia tuvo una mediana de 79, siendo menor en el periodo de

pandemia con una mediana de 76, mismo fenómeno observado en el Score Z del IMC con +1.23 y +0.68 respectivamente. Respecto al desarrollo puberal en el periodo prepandemia se encontró al diagnóstico un Tanner mamario 3 en el 63.6% y Tanner mamario 4 en el 36.4%, mientras que en pandemia 55.3% y 44.7% respectivamente. En cuanto a la menarca se reportaron 5 pacientes (45.5%) en prepandemia y 18 pacientes (47.4%) en pandemia. En relación con los niveles séricos de gonadotropinas y estradiol, no hubo variaciones en ambos grupos. En la Tabla 2 podemos observar que, de las características clínicas, solamente el Score Z del IMC mostró una diferencia con significancia estadística con una **p 0.018**.

Tabla 2.- Características clínicas, bioquímicas y radiológicas de las pacientes con pubertad rápidamente progresiva al diagnóstico en grupos prepandemia y pandemia.

Variable	n=11 (4.4 %)		n=38 (15.2 %)		p
		Mediana (RIQ)		Mediana (RIQ)	
		Prepandemia		Pandemia	
Edad cronológica (meses)	108	(105,116)	111.5	(107,120.25)	0.32
Telarca (meses)	99	(96,105)	100.5	(96,104)	0.68
Adrenarca (meses)	96	(96,101)	101	(96,103.75)	0.37
Percentil peso	79	(70.5,91.5)	76	(58,93.8)	0.45
Score Z Talla	-0.2	(-0.74,1.08)	0.68	(-0.09,1.3)	0.067
Score Z IMC	1.23	(0.92,1.8)	0.65	(0.16,1.4)	0.018
Estado nutricional	Normopeso	n=3 27.3%	Normopeso	n=24 63.2%	0.061
	Sobrepeso	n=5 45.4%	Sobrepeso	n=8 21%	
	Obesidad	n=3 27.3%	Obesidad	n=6 15.8%	
Delta TBF	0.84	(0.45,1.72)	1.58	(0.89,1.97)	0.31
Tanner mamario	3	n=7 63.6%	3	n=21 55.3%	0.62
	4	n=4 36.4%	4	n=17 44.7%	
Tanner púbico	1	n=3 27.3%	1	n=7 18.4%	0.081
	2	n=6 54.5%	2	n=7 18.4%	
	3	n=2 18.2%	3	n=16 42.1%	
			4	n=8 21.1%	
Menarca	113	(107,116.5)	113.5	(108,119)	0.69
LH (UI/l)	2.2	(0.51,3.8)	3.3	(1.2,5.51)	0.13
FSH (UI/l)	4.7	(2.8,7.4)	5.1	(2.36,6.91)	0.98
Estradiol (pg/ml)	38	(19.5,50.9)	39.5	(17.2,63.4)	0.16
Edad ósea (meses)	144	(132,144)	144	(144,150)	0.12

Respecto a la actividad física diaria en las pacientes con PRP se reportó un menor tiempo de realización durante el año 2022, en comparación con los grupos 2020 y 2021 (mediana 30 min/día RIQ 0,120 min en el año 2022 vs 105 min/día RIQ 67.5,142.5 min en el año 2020 y 90 min/día RIQ 30,120 min en el año 2021).

Gráfico 4.

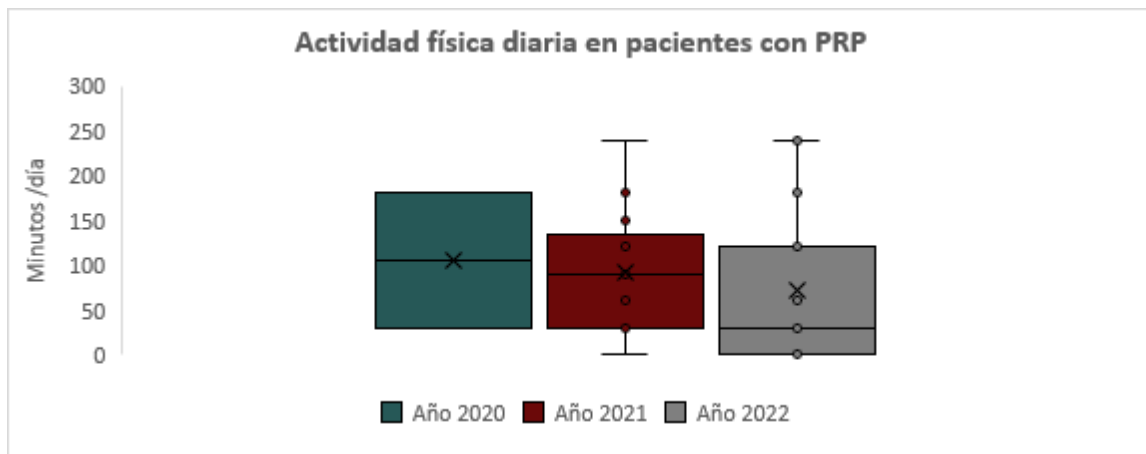


Gráfico 4. Actividad física diaria en las poblaciones 2020,2021 y 2022

En cuanto al tiempo de exposición diaria dedicado a horas de pantalla fue considerablemente mayor en el año 2021 que en los grupos 2020 y 2022 (mediana 6 h RIQ 5,7 en el año 2021 frente a mediana 4.5 h RIQ 4.25,4.75 en el año 2020, mediana 5 h RIQ 3,6 en el año 2022) Gráfico 5.

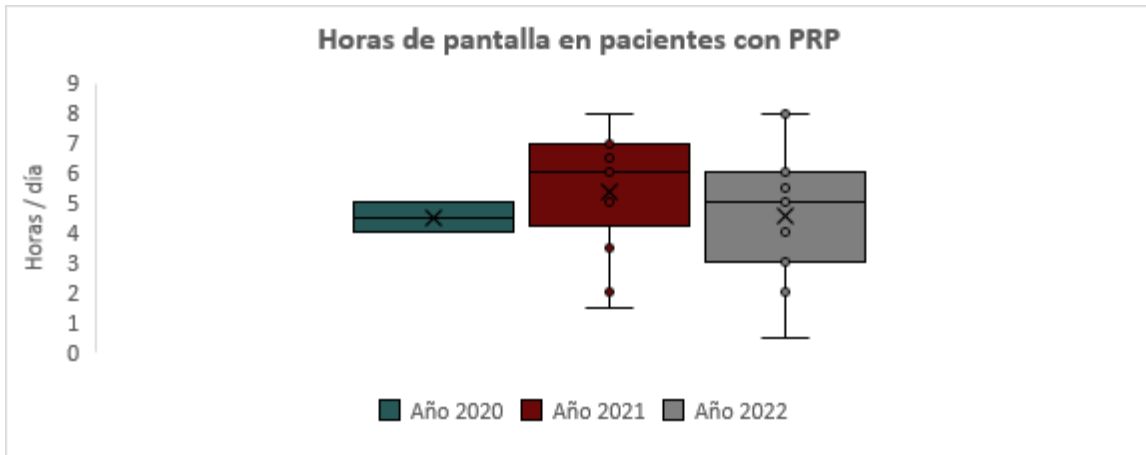


Gráfico 5. Exposición diaria a horas de pantalla en las poblaciones 2020,2021 y 2022.

De las pacientes solo dos pacientes del grupo de PPCI refirieron cursar con infección por SARS-CoV-2 leve antes del diagnóstico.

DISCUSIÓN

La pubertad es el proceso de transición entre la niñez y la vida adulta, en la cual ocurren diversos cambios como la aparición de caracteres sexuales secundarios y adquisición de la madurez reproductiva, también se presenta un incremento de la velocidad de crecimiento con obtención de hasta un 20% de la talla final adulta y el pico de mineralización ósea (7,8). Las alteraciones puberales como pubertad precoz central y pubertad rápidamente progresiva son condiciones que cobran importancia debido a que se han asociado con un mal pronóstico de talla final adulta y alteraciones psicosociales.

El presente trabajo surge a partir de reportes realizados en múltiples centros de endocrinología pediátrica en los cuales se reconocía un incremento de la frecuencia de pacientes con dichos diagnósticos desde el inicio de la pandemia (70–74). Los cambios en el estilo de vida impuestos por el aislamiento que generó la pandemia por COVID-19 se sospechó podrían actuar en el inicio de la maduración y rápida progresión puberal.

En nuestro estudio los casos de pubertad precoz central idiopática y pubertad rápidamente progresiva presentaron un incremento del 2.87% (142.7%) durante la pandemia, en comparación con el periodo antes de la misma. Si bien el incremento no fue tan alto como quienes realizaron los primeros informes de esta tendencia en Italia, siendo Stagi et al. (70) quienes demostraron el número de casos con PPCI se había duplicado en el año 2020 respecto al promedio de años previos (años 2015-2019 n=89 vs año 2020 n=37). Aunque este comportamiento fue respaldado por otros estudios en Italia como los realizados por Chioma, et al. (66) y Umano, et al.(73) donde mencionan que los casos de PPCI se triplicaron (año 2019 n=37 vs año 2020 n=135) (años 2017-2020 n=34 vs años 2020-2021 n=35). Otros países europeos reportan este mismo fenómeno como García González et al (85) en España (prepandemia n=20 vs pandemia n=49) y Acar et al (71) en Turquía (años 2017-2020 n=66 vs años 2020-2021 n=58). En Occidente se

refuerza el hallazgo de duplicación de casos pues Trujillo et al (86) en EUA constatan un incremento de pacientes que ameritaron tratamiento con GnRHa durante la pandemia (año 2019 n=27 vs año 2020 n=57).

Es sabido que la nutrición es un factor que afecta el momento de la pubertad y un impulsor de la maduración sexual, siendo los estados de sobrepeso y obesidad asociados a un adelanto de los hitos puberales (51). Fava et al. (87) en su estudio conformado por 133 niñas con PPCI informaron una diferencia en el Score Z de las pacientes al diagnóstico, encontrando este era mayor en aquellas diagnosticadas durante la pandemia en comparación con las pacientes diagnosticadas en años previos (prepandemia 0.69 ± 1.15 vs pandemia 1.01 ± 1.23). Sin embargo, en nuestro estudio se observó que el confinamiento no representó un efecto negativo sobre el Score Z del IMC, ya que aquellas diagnosticadas en pandemia presentaron un Score Z del IMC menor (prepandemia 1.12 RIQ 0.08,1.58 vs pandemia 0.79 RIQ 0.09,1.28). Estos resultados son similares a los hallazgos de Geniuk et al. en Latinoamérica (88) donde evaluaron a 68 pacientes con PPCI las cuales presentaban un Score Z menor en el grupo de pandemia (prepandemia 1 ± 0.9 vs pandemia 0.7 ± 1.2).

Es probable que este hallazgo en nuestros resultados sea el reflejo de la modificación en los hábitos alimentarios forzados por el confinamiento, en relación con los tiempos de comida y la cantidad-calidad de los alimentos de las pacientes, tal como Alvear-Galindo y colaboradores (89) reportaron en un estudio de tipo descriptivo conformado por 173 niños de ambos sexos que asistían a educación básica, esto con el objetivo de reportar las conductas alimentarias que favorecieran la obesidad, encontrando que el 80% de los niños tenían un consumo de bebidas con alto contenido de azúcar y un 30% comía de 4 a 5 veces al día, la mayor parte de ellos en ambientes escolares.

Otro aspecto que resaltar es el inicio de la evaluación intencionada de conductas del estilo de vida como actividad física y horas de pantalla, pues ambos habían presentado un cambio con el confinamiento. En nuestro estudio las pacientes con PPCI que reportaron la menor actividad física diaria fueron aquellas

diagnosticadas en el año 2021 (mediana 0 min/día RIQ 0,60 min) mientras que en las pacientes de PRP fueron aquellas diagnosticadas en el año 2022 (mediana 30 min/día RIQ 0,120 min) similar a lo reportado por estudios internacionales como el realizado por Chioma et al. en el cual se aplicaron cuestionarios de estilo de vida a 550 niñas referidas por sospecha de pubertad precoz en las cuales la menor actividad física había sido durante el año 2020 (mediana 1-2 h/semana, RIQ 0,1-2 h/semana).

Es probable que la inactividad física modifique la composición corporal medida por bioimpedancia, misma que no fue posible evaluar en nuestras pacientes. Se sabe que una variación del porcentaje de masa grasa puede generar cambios en niveles de ghrelina, leptina, adiponectinas péptidos intestinales y sustancias químicas disruptivas endocrinas que pueden impactar en neuronas de GnRh, tal como lo reportó Chen et al (72) en el año 2022, donde evaluaron las concentraciones séricas de ghrelina y MKRN3 en 194 niñas con PPC del año 2016-2019 vs año 2020 hallando concentraciones menores en este último grupo (MKRN3 1.91 vs 1.02 ng/ml $p<0.001$; Ghrelina 0.88 vs 0.38 ng/ml $p<0.001$), estableciendo así una asociación positiva.

Respecto a la exposición a horas de pantalla (70), durante el año 2020 e inicios del año 2021 las actividades escolares cursaron exclusivamente de forma virtual, ocasionado una mayor exposición a dispositivos electrónicos y por ende a luz azul. En nuestro estudio las pacientes con PPCI que reportaron mayor exposición fueron las diagnosticadas en el año 2022 (mediana 3.75 h RIQ 3,5.8), mientras que para las de PRP fueron las del año 2021 (mediana 6 h RIQ 5,7). Cifras que son mucho mayores a los reportado por Chioma et al. donde las pacientes con PPCI reportaron uso de dispositivos electrónicos al diagnóstico en pandemia con una mediana de 15-20 horas/semana RIQ 5-10, >25 horas.

Esta mayor exposición se ha asociado con un descenso de los niveles de melatonina (90). Un estudio que comparó los niveles plasmáticos de este marcador en niñas con pubertad precoz, pubertad normal y prepúberes, reveló que las niñas con PP tenían niveles de melatonina significativamente más bajos

en comparación con los otros grupos (91), por lo que su relación como casuística debería ser estudiada.

Además, el uso de dispositivos electrónicos ya sea para actividades educativas o recreativas contribuye a la inactividad física y aumento de incidencia de obesidad.

En nuestro estudio las niñas que se diagnosticaron durante los años de pandemia se presentaron con un mayor impacto estrogénico observado en el estadio de Tanner mamario (PPCI Prepandemia Tanner 3 y 4 48.9% vs Pandemia Tanner 3 y 4 64.3%) (PRP Prepandemia Tanner 4 36.4% vs Pandemia Tanner 4 44.7%) y edad ósea en las pacientes con PPCI y PRP durante la pandemia. Datos similares fueron reportados por Stagi y Umano (70,73).

Algunos han cuestionado si el propio coronavirus SARS-CoV-2 es el culpable. Se ha documentado inflamación de la cavidad nasal en casos de COVID-19 y en personas que atraviesan la pubertad temprana. Aunque esta hipótesis no se puede descartar, especialmente porque muchos casos infantiles de infección por COVID-19 son leves y pueden pasar desapercibidos (92).

Futuros estudios permitirán dilucidar los factores y mecanismos que llevaron a este aumento de casos de PPC y PRP durante la pandemia por COVID-19.

LIMITACIONES

Es importante mencionar que los resultados obtenidos en este estudio se aplican en pacientes con pubertad precoz central idiopática y pubertad rápidamente progresiva de un solo centro de tercer nivel de atención.

La principal limitación de nuestro estudio fue la falta de información sobre cambios en el estilo de vida antes de la pandemia, los pacientes con trastornos de la pubertad no eran evaluados en detalle en términos de factores cambiantes en el estilo de vida diario como consumo de calorías, actividad física y exposición a horas de pantalla. Así mismo los cambios en composición corporal en términos de distribución de tejido adiposo no fueron evaluados ni previo ni durante la pandemia.

La fortaleza de este estudio es la gran cantidad de pacientes evaluados en el mismo centro de endocrinología pediátrica el cual es un hospital de referencia para México, donde la evaluación fue realizada por el mismo personal, con los mismos criterios clínicos, bioquímicos e igual metodología para determinación e interpretación de edad ósea, lo que seguramente aumenta la confiabilidad de los datos.

CONCLUSIONES

- Los casos de pubertad precoz central idiopática y pubertad rápidamente progresiva presentaron un incremento del 2.87% (142.7%) durante la pandemia, en comparación con el periodo antes de la misma.
- El Score Z del IMC al diagnóstico fue menor en aquellas pacientes diagnosticadas en la pandemia en ambos grupos por lo que no pareciera contribuir a presentar esta condición en nuestra población, sin embargo, se deberían investigar más factores asociados.
- La actividad física diaria en ambos grupos fue menor en el periodo de pandemia.
- La exposición diaria a horas de pantalla fue considerablemente mayor en el periodo pandemia tanto en pacientes con PPCI como con PRP.

ANEXOS

ANEXO 1

Exploración rutinaria de los pacientes en consulta externa.

Peso: se pedirá al paciente se retire zapatos, exceso de ropa, se coloca en bipedestación sobre la báscula digital, con los pies en el centro, sin moverse y se registra el peso que aparece en la pantalla en gramos y kilogramos.

Talla: se pedirá al paciente se retire zapatos, exceso de ropa (siempre protegiendo el pudor del paciente), con el pelo suelto, retirar objetos y peinados que alteren la medición. Se coloca en bipedestación con los talones en la región posterior del estadímetro, puntas de los pies separadas, glúteos y espalda en contacto con la región anterior, se rectifican curvaturas de los pies, abdomen, siguiendo el plano de Frankfort (línea imaginaria entre el piso de la órbita y el margen superior del conducto auditivo externo), se rectificará la columna cervical realizando tracción de la mandíbula y se solicitará al paciente que realice una inspiración profunda, se realizará la medición en centímetros.

Determinación del grado de desarrollo puberal: El endocrinólogo pediátrico previo consentimiento informado del tutor y asentimiento informado del paciente se pedirá al paciente se retire la vestimenta y se coloque una bata clínica, en una camilla de exploración se pedirá se coloque en decúbito supino. Se valorará el desarrollo puberal con determinación de tanner mamario y el tanner púbico.

ANEXO 2



HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE PEDIATRÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**



“FRECUENCIA DE PUBERTAD PRECOZ CENTRAL Y PUBERTAD RÁPIDAMENTE PROGRESIVA ANTES Y DURANTE LA PANDEMIA POR COVID-19 EN UN HOSPITAL DE 3ER NIVEL”

DATOS PERSONALES		
Folio del paciente: _____	Fecha de captación: ____/____/____	
Fecha de nacimiento: ____/____/____		
Edad en primera valoración: ____ años ____ meses	Edad última valoración: ____ años ____ meses	
ANTECEDENTES PERSONALES		
Horas pantalla: _____ horas/día	Ejercicio: _____ horas/semana	
DATOS CLÍNICOS AL DIAGNÓSTICO		
Peso: _____ kg	Talla: _____ cm	IMC: _____ kg/m ²
Percentil de peso _____	Percentil de talla _____	Percentil de IMC _____
ZS peso: _____	ZS talla: _____	ZS IMC: _____
TBF: _____	Delta TBF: _____	
Telarca: _____ meses	Adrenarca: _____ meses	Menarca: _____ meses
Tanner mamario:	Grado: 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/>	
Tanner púbico	Grado: 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/>	
LABORATORIO		
LH: _____ UI/l	FSH: _____ UI/l	Estradiol: _____ pg/ml
GABINETE		
Edad ósea (Técnica de Greulich y Pyle): _____ meses		
DESARROLLO PUBERAL		
Pubertad precoz Central Idiopática (Presente) (Ausente)	Pubertad rápidamente progresiva (Presente) (Ausente)	

BIBLIOGRAFIA

1. de Zegher F IL. On the rising incidence of early breast development: puberty as an adaptive escape from ectopic adiposity in mismatch girls. . *Eur J Endocrinol*. 2021;185(1):L1–2.
2. Calcaterra V VEMVPMRVSABAZGMC. Role of Pediatric Nutrition as a Modifiable Risk Factor for Precocious Puberty. *Life (Basel)*. 2021;11(12):1353.
3. Teilmann G PCJTSNJA. Prevalence and incidence of precocious pubertal development in Denmark: an epidemiologic study based on national registries. *Pediatrics*. 2005;116(6):1323–8.
4. Soriano-Guillén L CRLJCRCFLERAJ. Central precocious puberty in children living in Spain: incidence, prevalence, and influence of adoption and immigration. *J Clin Endocrinol Metab* . 2010;95(9):4305–13.
5. Kim SH HKWSLKPMJ. Significant increase in the Incidence of Central Precocious Puberty among Korean Girls from 2004 to 2010. . *PLoS One* . 2015;10(11):1–8.
6. Rubinstein AV RGRPODC. Presentación de la menarca en madres e hijas. ¿Existe un adelanto? *Acta Pediatr Mex*. 2017;38(4):219–27.
7. Wood CL LLCT. Puberty: Normal physiology (brief overview). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* . 2019;33(3):1–16.
8. Delemarre-van de Waal HA van CSEMT. Factors affecting onset of puberty. *Horm Res* . 2002;57(2):15–8.
9. Neinstein LS RF. Normal physical growth and development. 4a ed. Neinstein LS RF., editor. *EUA*; 2002. 3–51 p.
10. Wakabayashi Y NTMK et al. Neurokinin B and dynorphin A in kisspeptin neurons of the arcuate nucleus participate in generation of periodic oscillation of neural activity driving pulsatile gonadotropin-releasing hormone secretion in the goat. . *J Neurosci*. 2010;30(8):3124–32.
11. Abreu AP TCSYNVBMEALJCRLAROCLAOSKUB. MKRN3 inhibits the reproductive axis through actions in kisspeptin-expressing neurons. *J Clin Invest* . 2020;130(8):4486–500.
12. Abbara A DWS. Makorin rings the kisspeptin bell to signal pubertal initiation. *J Clin Invest* . 2020;130(8):3957–60.
13. Maione L NLKUB. Makorin RING finger protein 3 and central precocious puberty. . *Curr Opin Endocr Metab Res*. 2020;14:152–9.

14. Liu J LTPMLMGZLSMZHW. The key roles of Makorin RING finger protein 3 (MKRN3) during the development of pubertal initiation and central precocious puberty (CPP). . *Curr Mol Med* . 2022;
15. Styne DM. Physiology of puberty. *Horm Res*. 1994;41:3–6.
16. Zirkin BR P v. Leydig cells: formation, function, and regulation. *Biol Reprod*. 2018;99(1):101–11.
17. Spaziani M TCTN et al. Hypothalamo-Pituitary axis and puberty. . *Mol Cell Endocrinol* . 2021;520:1–31.
18. Marshall W TJ. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* . 1970;45:13–23.
19. de Sanctis V EISAEHERMG. Methods for Rating Sexual Development in Girls. . *Pediatr Endocrinol Rev*. 2016;14(1):27–32.
20. Sotos JF TNJ. Appraisal of testicular volumes: volumes matching ultrasound values referenced to stages of genital development. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2017;2017(1):1–10.
21. Pozo RJ. Pubertad normal. *Pediatr Integral*. 2020;24(4):231.e1-231.e10.
22. Viner RM ANPGC. Puberty, Developmental Processes, and Health Interventions. . In: *Child and Adolescent Health and Development*. 3rd. edition. 2017.
23. Berberoğlu M. Precocious puberty and normal variant puberty: definition, etiology, diagnosis and current management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2009;1(4):164–74.
24. Bradley SH LNSCMZ. Precocious puberty. *BMJ*. 2020;13(368):1–7.
25. Sultan C GLMLKNPF. Disorders of puberty. . *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* . 2018;48:62–89.
26. Menon PS VM. Precocious puberty-perspectives on diagnosis and management. . *Indian J Pediatr* . 2014;81(1):76–83.
27. Calcaterra V VEMVPMRVSABAZGMC. The Role of Pediatric Nutrition as a Modifiable Risk Factor for Precocious Puberty. *Life (Basel)* . 2021;11(12):1–31.
28. Soriano-Guillén L AJ. Central precocious puberty, functional and tumor-related. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* . 2019;33(3):1–21.
29. Zurita-Cruz JN. Pubertad precoz central. *Rev Mex Pediatr* . 2016;83(4):133–7.
30. Elchuri SV MJJ. Disorders of Pubertal Onset. . *Prim Care*. 2020;47(2):189–216.
31. Carel JC LJ. Clinical practice. Precocious puberty. . *N Engl J Med* . 2008;358(22):2366–77.
32. Torres-Tamayo M ZCJAHB et al. Puberty blockade: Clinical guideline for the diagnosis and treatment of precocious puberty. . *Bol Med Hosp Infant Mex* . 2020;77(1):19–25.

33. Kandemir N DHÖZGNAA. GnRH stimulation test in precocious puberty: single sample is adequate for diagnosis and dose adjustment. . J Clin Res Pediatr Endocrinol . 2011;
34. Menon PS. Precocious Puberty, GnRH Stimulation Test and Monitoring GnRH Analog Therapy. . Indian J Pediatr . 2015;82(11):980–2.
35. Cao R LJFPZYLZLP. The Diagnostic Utility of the Basal Luteinizing Hormone Level and Single 60-Minute Post GnRH Agonist Stimulation Test for Idiopathic Central Precocious Puberty in Girls. . Front Endocrinol (Lausanne) . 2021;12:7138–80.
36. Cheuiche AV da SL de PLLISSP. Diagnosis and management of precocious sexual maturation: an updated review. . Eur J Pediatr . 2021;180(10):3073-3087.
37. Canton APM LAC. Brain MRI in Girls With Central Precocious Puberty: A Time for New Approaches. . J Clin Endocrinol Metab . 2021;106(7):e2806–8.
38. Cantas-Orsdemir S GJAHF. Prevalence of cranial MRI findings in girls with central precocious puberty: a systematic review and meta-analysis. . J Pediatr Endocrinol Metab . 2018;31(7):701-710.
39. Klein DA EJSJKS. Disorders of Puberty: An Approach to Diagnosis and Management. Am Fam Physician . 2017;96(9):590-599.
40. N. Sanz Marcos MVMS y LIT. Pubertad adelantada. An Pediatr Contin. 2011;9(6):331–8.
41. Kaplowitz P BC. Section on Endocrinology, American Academy of Pediatrics. Evaluation and Referral of Children With Signs of Early Puberty. Pediatrics . 2016;137(1):1.
42. Euling SY SSPOSNE. Role of environmental factors in the timing of puberty. . Pediatrics . 2008;121(3):167–71.
43. Chen Y LJ. Do Most 7- to 8-Year-Old Girls with Early Puberty Require Extensive Investigation and Treatment? . J Pediatr Adolesc Gynecol . 2021;34(2):124-129.
44. Fu J ZJCRMXWCCLLYLXYXFZSZWJYHXJWDNY. Long-Term Outcomes of Treatments for Central Precocious Puberty or Early and Fast Puberty in Chinese Girls. . J Clin Endocrinol Metab . 2020;105(3):27.
45. Calcaterra V KCVFRCDGMCPGARLD. Rapid progressive central precocious puberty: diagnostic and predictive value of basal sex hormone levels and pelvic ultrasound. J Pediatr Endocrinol Metab . 2020;33(6):785-791.
46. Donato J Jr CRFRGLSMLJCIMLLSLCRJFJCSJCRZJEJECF. Leptin’s effect on puberty in mice is relayed by the ventral premammillary nucleus and does not require signaling in Kiss1 neurons. . J Clin Invest . 2011;121(1):355–68.
47. Rosenfield RL LRDML. Thelarche, pubarche, and menarche attainment in children with normal and elevated body mass index. . Pediatrics . 2009;123(1):84–8.
48. Ibáñez L JR de ZF. Early puberty-menarche after precocious pubarche: relation to prenatal growth. Pediatrics . 2006;117(1):117–21.

49. Al-Awadhi N AKNAHTADASATA. Age at menarche and its relationship to body mass index among adolescent girls in Kuwait. *BMC Public Health*. 2013;13(29):1–7.
50. Tenedero CB OKPMR. An Approach to the Evaluation and Management of the Obese Child With Early Puberty. *J Endocr Soc*. 2021;6(1):1.
51. Calcaterra V, CH, RC, VF, PD, Verduci. The Role of Fetal, Infant, and Childhood Nutrition in the Timing of Sexual Maturation. *Nutrients*, . 2021;13(2):419.
52. Zoeller RT BTDLGASNSAWTVSFS. Endocrine-disrupting chemicals and public health protection: a statement of principles from The Endocrine Society. *Endocrinology* . 2012;153(9):4097-4110.
53. Savinainen SE VASTJLTA. Child-related and parental predictors for thelarche in a general population of girls: the PANIC study. *Pediatr Res* . 2020;88(4):676–80.
54. Yilmaz B THSSKF. Endocrine disrupting chemicals: exposure, effects on human health, mechanism of action, models for testing and strategies for prevention. *Rev Endocr Metab Disord* . 2020;21(1):127–47.
55. Czarnywojtek A JKOAZSMCBSGNZPKKIGPFERM. The effect of endocrine disruptors on the reproductive system - current knowledge. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* . 2021;25(15):4930–40.
56. Buluş AD AAEPBAANKGB. Buluş AD, Aşci A, Erkekoglu P, The evaluation of possible role of endocrine disruptors in central and peripheral precocious puberty. *Toxicol Mech Methods* . 2016;26(7):493–500.
57. Roy JR CSCTR. Estrogen-like endocrine disrupting chemicals affecting puberty in humans--a review. *Med Sci Monit* . 2009;15(6).
58. Sakali AK BAFIJAMDGMGM. Effects on Puberty of Nutrition-Mediated Endocrine Disruptors Employed in Agriculture. *Nutrients* . 2021;13(11):4184.
59. Lopez-Rodriguez D FDHSPAS. Endocrine-disrupting chemicals and their effects on puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* . 2021;35(5):101579.
60. Ramsey JT LYAYNACLDAKKS. Lavender Products Associated With Premature Thelarche and Prepubertal Gynecomastia: Case Reports and Endocrine-Disrupting Chemical Activities. *J Clin Endocrinol Metab* . 2019;104(11):5393-5405.
61. Lucien JN OMSND. Sleep and Puberty. *Curr Opin Endocr Metab Res* . 2021;17:1–7.
62. Diao H WHYLLT. The association between sleep duration, bedtimes, and early pubertal timing among Chinese adolescents: a cross-sectional study. *Environ Health Prev Med* . 2020;25(1):21.
63. Foley JE RNSEWM. Changes to sleep-wake behaviors are associated with trajectories of pubertal timing and tempo of secondary sex characteristics. *J Adolesc* . 2018;68:171-186.

64. Wang J KMAYSZJLALHLGSCM. Age of puberty and Sleep duration: Observational and Mendelian randomization study. . *Sci Rep* . 2020;10(1):3202.
65. mano GR MIRSLFARGMLCFAMDGEGA. Central precocious puberty during COVID-19 pandemic and sleep disturbance: an exploratory study. . *Ital J Pediatr*. 2022;48(1):60.
66. Chioma L BCVMFDSMCDGCPLDLL di INMMLSCM. Sedentary lifestyle and precocious puberty in girls during the COVID-19 pandemic: an Italian experience. *Endocr Connect*. 2022;11(2):1–14.
67. Heo JS MHKMK. A Study on Dietary Habits and Lifestyle of Girls with Precocious Puberty. . *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* . 2016;19(2):130–8.
68. Martínez-Cardona JA AÁR. Incremento de las horas-pantalla en la población pediátrica durante la pandemia por SARS-CoV-2 [Increase in screen hours in the pediatric population during the SARS-CoV-2 pandemic. . *Aten Primaria* . 2021;53(7):1020–71.
69. Reid Chassiakos YL RJCDMMCC. Children and Adolescents and Digital Media. . *Pediatrics*. 2016;138(5):1–10.
70. Stagi S DMSBELSPMRFCDAC. Increased incidence of precocious and accelerated puberty in females during and after the Italian lockdown for the coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic. . *Ital J Pediatr* . 2020;46(1):165.
71. Acar S ÖB. 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* . 2021;35(2):249–51.
72. Chen Y CJTYZQWYLQLXWZHJWMLS. Difference of Precocious Puberty Between Before and During the COVID-19 Pandemic: A Cross-Sectional Study Among Shanghai School-Aged Girls. . *Front Endocrinol (Lausanne)* . 2022;13:1–9.
73. Umano GR MIRSLFARGMLCFAMDGEGA. Central precocious puberty during COVID-19 pandemic and sleep disturbance: an exploratory study. *Ital J Pediatr* . 2022;48(1):60.
74. Yesiltepe Mutlu G EEHBKHDFOSCASBOMDHHS. The effects of the covid-19 pandemic on puberty: a cross-sectional, multicenter study from Turkey. *Ital J Pediatr* . 2022;48(1):144.
75. Mastrangelo A BMCP. Smell and taste disorders in COVID-19: From pathogenesis to clinical features and outcomes. *Neurosci Lett*. 2021 Mar 23;748:135694.
76. Aghagoli G GMBKNCSFAWMSA. Neurological Involvement in COVID-19 and Potential Mechanisms: A Review. . *Neurocrit Care* . 2021;34(3):1062–71.
77. Saini L KDTSGJKPKDCBDSGRSK. Post COVID-19 immune mediated neurological complications in children – A Ambispective study. . *Pediatr Neurol* . 2022;
78. Oliveira Neto CP ARAATMVLLIGMRMNGMMSWFAFMLDCF. Differences in Puberty of Girls before and during the COVID-19 Pandemic. *Int J Environ Res Public Health* . 2022;19(8):4733.

79. de Melo GD LFLSHCMVLFVBACWSGGKLEDFCTHRMYRESDBHMLPM. COVID-19-related anosmia is associated with viral persistence and inflammation in human olfactory epithelium and brain infection in hamsters. . *Sci Transl Med* . 2021;13(596):1–17.
80. Karaoglan M ÇEH. The relationship between the olfactory bulb and precocious puberty: from the nose to the pituitary. *J Pediatr Endocrinol Metab* [Internet]. 2019 [cited 2022 Jul 23];32(9):1013–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31377742/>
81. Street ME SCCCRB. Precocious Puberty and Covid-19 Into Perspective: Potential Increased Frequency, Possible Causes, and a Potential Emergency to Be Addressed. . *Front Pediatr*. 2021;9(734899).
82. Vasilevska V GPBHSMGCSJ. Molecular mimicry of NMDA receptors may contribute to neuropsychiatric symptoms in severe COVID-19 cases. . *J Neuroinflammation* . 2021;18(245):1–8.
83. Parent AS MVBJP. Control of puberty by excitatory amino acid neurotransmitters and its clinical implications. . *Endocrine*. 2005;28(3):281–6.
84. Chioma L CMBGPLTTBC and CM. COVID-19 pandemic phases and female precocious puberty: The experience of the past 4 years (2019 through 2022) in an Italian tertiary center. . *Front Endocrinol*. 2023;14:1–9.