



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS Y RADIOLÓGICAS
EN NIÑAS CON PUBERTAD PRECOZ CENTRAL ATENDIDAS EN UN
HOSPITAL PÚBLICO DE LIMA 2014-2019**

**CLINICAL, BIOCHEMICAL AND RADIOLOGICAL
CHARACTERISTICS IN GIRLS WITH CENTRAL PRECOCIOUS
PUBERTY ATTENDED IN A PUBLIC HOSPITAL IN LIMA 2014-2019.**

**TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO
CIRUJANO**

ALUMNOS:

**ALMENDRA CELESTE CABELLO SANCHEZ
SERGIO PERCY SALINAS BARRETO**

ASESORES

**EMILIO ANDRÉS CABELLO MORALES
CESAR LOZA MUNARRIZ**

LIMA - PERÚ

2023

JURADO

Presidente: Dra. María Luz Rospigliosi López
Vocal: Dra. Sandra Cecilia Rado Peralta
Secretario: Dr. Elmer Hans Zapata Yarleque

Fecha de Sustentación: 04 de abril del 2023

Calificación: Aprobado

ASESORES DE TESIS

ASESOR

Dr. Emilio Andrés Cabello Morales

Departamento Académico de Medicina pediátrica

ORCID: 0000-0001-7849-8273

CO-ASESOR

Dr. Cesar Antonio Loza Munarriz

Departamento Académico de Medicina

ORCID: 0000-0003-4545-9969

Dedicatoria

Dedicamos este trabajo a nuestros padres por su guía, apoyo, y amor incondicional que hoy en día nos permiten ser personas de bien.

Agradecimientos

Agradecimiento especial a nuestro asesor, el doctor Emilio Cabello Morales por la paciencia, enseñanzas y apoyo constante. Asimismo agradecer a la Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital Cayetano Heredia que nos dio las facilidades para materializar este estudio.

Fuente de financiamiento

El trabajo fue autofinanciado.

Declaración del autor

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS Y RADIOLÓGICAS EN NIÑAS CON PUBERTAD PRECOZ CENTRAL ATENDIDAS EN UN HOSPITAL PÚBLICO DE LIMA 2014-2019

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

- | | | |
|---|---|----|
| 1 | www.researchgate.net
Fuente de Internet | 2% |
| 2 | Vergara Sanchez Salvador. "Experiencia del Servicio de Endocrinología Pediátrica de la U.M.A.E. CMN La Raza en el monitoreo de gonadotropinas en pacientes con diagnóstico de pubertad precoz central en tratamiento con acetato de leuprolide de 11.25 mg trimestral", TESIUNAM, 2006
Publicación | 1% |
| 3 | www.slideshare.net
Fuente de Internet | 1% |
| 4 | cade-ica.com.ar
Fuente de Internet | 1% |
| 5 | Arguinzoniz Valenzuela Sletza Lissette. "Evaluación cualitativa de la literatura sobre el uso de análogos sintéticos de hormona liberadora de gonadotropinas (GNRH) como | 1% |

TABLA DE CONTENIDO

1. Resumen.....	
2. Abstract.....	
3. Introducción.....	1
4. Objetivos.....	4
5. Materiales y métodos.....	5
6. Resultados.....	7
7. Discusión.....	9
8. Conclusiones.....	13
9. Referencias bibliográficas.....	14
10. Tablas.....	
11. Gráficos.....	

1. RESUMEN

Antecedente: El diagnóstico de Pubertad precoz central (PPC) en niñas es frecuente, el ser tardío afecta la talla final adulta. **Objetivo:** Describir las características clínicas, bioquímicas y radiológicas en niñas con PPC atendidas en un hospital público de Lima entre el 2014-2019. **Materiales y métodos:** Serie de casos. Se revisó historias clínicas de niñas con diagnóstico de PPC. Se excluyó PPP, telarquia aislada y malformaciones. Se calculó el Z-IMC, Z-talla genética, Z-talla y PFTA. Se utilizó t-Student, t-test, Wilcoxon y Shapiro-Wilk, mediante el software STATA versión 17. Se consideró estadísticamente significativo $p < 0,05$. El estudio fue aprobado por el CIE de la UPCH y del HCH. **Resultados:** Se revisaron 86 historias. La edad media cronológica fue $8,16 \pm 1,09$ DE y la edad media ósea fue $10,33 \pm 1,27$ DE. Se encontró diferencia estadísticamente significativa ($P = 0,000$) entre las medias de la edad ósea y la edad cronológica, el Z-talla de la niña y el Z-talla genética asimismo la PTFA y la TG. Se encontró M2(19,7%), M3(59,3%), M4(20,9%), normopeso(27,9%), sobrepeso (30,2%) y obesidad(41,8%). La mediana de LH fue 0,6(RIC:0,4-1,8) y FSH, 3,4(RIC:2,1-5,2). **Conclusión:** La edad cronológica al diagnóstico fue tardía con una edad ósea significativamente mayor respecto a la cronológica. La talla de la niña respecto a su TG fue significativamente mayor. La PTFA fue significativamente menor que la TG. La mayoría presentó desarrollo mamario avanzado, sobrepeso y obesidad. Es necesario capacitar y sensibilizar a los médicos para que la sospecha y referencia sea más temprana.

Palabras claves (DeCS): Pubertad precoz central, mujeres, diagnóstico

2. SUMMARY

Background: The diagnosis of central precocious puberty (CPP) in girls is frequent, being late affects the final adult height. **Objective:** To describe the clinical, biochemical and radiological characteristics in girls with CPP attended in a public hospital in Lima between 2014-2019. **Materials and methods:** Case series. Clinical histories of girls with a diagnosis of CPP were reviewed. PPP, isolated thelarche and malformations were excluded. Z-IMC, genetic Z-height, Z-height and PFTA were calculated. T-Student, t-test, Wilcoxon and Shapiro-Wilk were used by STATA software 17 version. $P < 0,05$ was considered statistically significant. The study was approved by the ICD of UPCH and HCH. **Results:** 86 histories were reviewed. Mean chronological age was $8,16 \pm 1,09SD$ and mean bone age was $10,33 \pm 1,27SD$. Statistically significant differences ($P=0,000$) were found between the means of bone age and chronological age, the Z-height of the girl and the genetic Z-height as well as PTFA and TG. M2(19,7%), M3(59,3%), M4(20,9%), normal weight(27,9%), overweight (30,2%) and obesity(41,8%) were found. The median LH was 0,6(RIQ:0,4-1,8) and FSH, 3,4(RIQ:2,1-5,2) **Conclusions:** The chronological age at diagnosis was late with a significantly higher bone age than chronological. The height relative of girls regarding her TG was significantly higher. PTFA was significantly lower than TG. Most of them presented advanced breast development, overweight and obesity. It is necessary to train and sensitize physicians for earlier suspicion and referral.

Key words (DeCS): central precocious puberty, women, diagnosis

3. INTRODUCCIÓN

La pubertad es una etapa de la vida caracterizada por la aparición de caracteres sexuales secundarios y una aceleración del crecimiento (1). Múltiples factores, entre genéticos, nutricionales y ambientales (2) estarían involucrados en la activación del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal (HHG), caracterizado por el incremento de la secreción pulsátil de la Hormona Liberadora de Gonadotropina (GnRH), que a su vez estimula la secreción hipofisaria de la hormona luteinizante (LH) y la hormona folículo estimulante (FSH); finalmente, la estimulación gonadal para la secreción de estrógenos y testosterona (3).

Por los años 60, Marshall y Tanner (4), determinaron la secuencia normal de la aparición de los caracteres sexuales secundarios en las niñas, siendo la aparición del botón mamario (telarquia) la primera manifestación clínica del inicio puberal, la cual ocurriría entre los 8 a 13 años ($\pm 2,5$ desviaciones estándar, DE), seguido de la aparición de vello pubiano y la primera menstruación o menarquia. Estos hallazgos fueron resumidos en 5 estadios de desarrollo mamario (M) y vello púbico (VP); considerándose M1/VP1 como pre puberal y M5/VP5 al estadio adulto. Basado en estos criterios, la aparición progresiva de caracteres sexuales antes de los 8 años ha sido definida como pubertad precoz (PP). Últimamente, el punto de corte de edad ha sido ampliamente discutido, pues posibles factores ambientales influenciaron en una aparición más temprana de la telarquia (5,6). Herman et al (7) reportaron que el inicio puberal en niñas americanas ocurría entre los 6 a 7 años, lo cual ocasionó una enorme controversia (8). Sin embargo, un análisis crítico de este estudio, encontró serios defectos metodológicos, motivo por el que se continúa utilizando como punto de corte 8 años de edad (9,10)

La incidencia y prevalencia de PP en nuestro medio son desconocidas, pues no existen estudios epidemiológicos bien diseñados y basados en nuestra población; mientras que, en población danesa, Teilmann G et al (11) estimaron una prevalencia de 0,2 % en las niñas y 0,05% en niños.

Un abordaje de la PP debe establecer un diagnóstico diferencial adecuado entre un origen central (PPC) y un origen periférico (PPP). En la PPC existe una activación del eje HHG y liberación temprana de LH y FSH. Además, en un 90 % de niñas con PPC, no se identifica etiología y toma la denominación de idiopática (PPCI) (12).

El diagnóstico de PPC en niñas se basa en criterios clínicos, bioquímicos y radiológicos. Los principales criterios clínicos son el desarrollo mamario, antes de los 8 años, y un crecimiento acelerado (13). Dentro de los criterios bioquímicos, el test de estimulación con GnRH es el “estándar de oro” para confirmar el diagnóstico de PPC (14); sin embargo, su escasa disponibilidad y altos costos limitan su uso. Recientemente, varios estudios han demostrado alta correlación entre niveles basales de LH con el test de GnRH para confirmar el diagnóstico de PPC. Los valores de LH basal $>0,3\text{IU/L}$, por inmunoquimioluminiscencia (ICMA) o LH basal $>0,6\text{IU/L}$, por inmunofluorescencia (IFMA) tienen una sensibilidad del 60 % y especificidad del 100% para confirmar el diagnóstico de PPC (15). La utilidad de LH/FSH para el diagnóstico de PPC es discrepante (16). La edad ósea es el marcador radiológico más importante para el diagnóstico (17). Greulich y Pyle diseñaron un método sencillo para leer la edad ósea en una radiografía de la mano izquierda (18). Por otro lado, la utilidad de la ecografía pélvica está limitada a la experiencia del operador (19) así mismo la resonancia magnética nuclear (RMN)

de hipófisis ha sido útil para identificar causas orgánicas de pubertad precoz central (PPC), especialmente antes de los 6 años (20,21).

Los análogos de GnRH (GnRHa) son el tratamiento de elección para PPC y tiene dos objetivos: mejorar la talla final adulta (TFA) en relación a la talla genética (TG) y disminuir los efectos psicosociales (9,10). Recientemente, el costo-beneficio de iniciar un tratamiento en niñas de 7 a 9 años ha generado gran polémica, puesto que la ganancia en la TFA en niñas con PPC es discreta (22). Por otro lado, en nuestro medio una gran parte de niñas empiezan un tratamiento después de los 8 años (23,24).

Considerando que la referencia al especialista de las niñas con sospecha de PPC es frecuente así como la edad para inicio del tratamiento en nuestro medio es tardío; el objetivo de este estudio fue evaluar las características clínicas, bioquímicas y radiológicas de niñas con diagnóstico de PPC atendidas entre el 2014-2019 en un hospital público de Lima.

4. OBJETIVOS:

GENERAL

Describir las características clínicas, bioquímicas y radiológicas de niñas con PPC atendidas en el Hospital Cayetano Heredia (HCH) entre el 2014 y 2019.

ESPECÍFICOS

1. En pacientes con diagnóstico de PP, describir :
 - a. Clínicas: Edad de inicio de la telarquia, estadio de Tanner, puntaje Z-IMC, puntaje Z-talla y puntaje Z-talla genética.
 - b. Bioquímicas : Nivel de LH, nivel de FSH y el índice LH/FSH
 - c. Radiográficas: Edad ósea
2. Describir la etiología de la PPC
3. Comparar el puntaje Z -talla de la niña al diagnóstico respecto al puntaje Z-talla genética
4. Comparar la edad ósea al diagnóstico respecto a la edad cronológica normal
5. Correlacionar el nivel de LH con el índice de LH/FSH

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de estudio: Serie de casos de corte transversal

Población de estudio: Ingresaron al estudio las niñas con PPC atendidas en la Unidad de Endocrinología Pediátrica (UEP) del Hospital Cayetano Heredia (HCH) entre el 2014 al 2019. Fueron excluidas las niñas con diagnóstico de PPP, telarquia prematura aislada, niñas con malformaciones cromosómicas o genéticas y niñas con PPC con historia clínica no habidas o incompletas.

Procedimientos y técnicas: Se revisaron las historias clínicas de las niñas con diagnóstico de PPC que cumplían con los criterios de inclusión. El diagnóstico de PPC fue definido por los médicos especialistas de la UEP, en base a criterios clínicos, bioquímicos y radiológicos establecidos en la guía de práctica clínica de pubertad precoz de la UEP. Se consideró desarrollo mamario precoz a la aparición del botón mamario antes de los 8 años. La clasificación del estadio puberal se basó en los criterios de Marshall y Tanner para niñas (4). Se estimó la talla genética (TG) según el método de Tanner JM et al (25). Se consideró niveles de LH basal $>0,3$ IU/L, por ICMA para el diagnóstico de PPC. Se utilizó un punto de corte $> 0,6$ como criterio de PPC a la relación LH/FSH. La edad ósea fue estimada por el método de Greulich-Pyle (18) y se consideró criterio para el diagnóstico de PPC, un valor mayor en un año respecto a la edad cronológica. La RMN de hipófisis fue tomada con y sin contraste.

Se recopilaron los siguientes datos al diagnóstico: Motivo de consulta, edad cronológica, edad ósea, edad de inicio de la telarquia, peso, talla, IMC, talla genética, estadio puberal, niveles de LH, FSH, estradiol y el informe de la RMN.

La edad cronológica fue categorizada en tres grupos etarios: menores de 6 años, de 6 a 8 años y mayores de 8 años. El estado nutricional se categorizó en normopeso si Z-IMC entre -2 DE a 1 DE, sobrepeso si Z-IMC >1DE a <1,67 y obesidad si Z-IMC \geq 1,67, según criterios de la CDC. La edad ósea fue categorizada en \leq 2 años de adelanto y >2 años respecto a la edad cronológica. Se calculó el Z-talla de la niña, Z-talla genética y Z-IMC utilizando el software Ped(Z)(26). Se estimó la proyección de talla final adulta (PTFA) en base a la talla de la niña y la edad ósea en el momento del diagnóstico, según el método de Bayley-Pinneau (27). Los valores de estradiol fueron categorizados en \leq 5 pg/ml, >5 a 20 pg/ml y >20 pg/ml. Los niveles de LH fueron categorizados en \leq 0,3UI/L y >0,3UI/L. La relación LH/FSH fue categorizada en \leq 0,6 y >0,6

Análisis estadístico: Las variables categóricas fueron descritas en proporciones, las variables continuas y discretas como medias \pm DE en datos con distribución normal y como mediana en rango intercuartil (RIQ) para variables sin distribución normal. Para comparar dos medias se utilizó la prueba de t-Student para datos independientes, en variables de distribución normal. Para datos apareados, se utilizó la prueba t-test apareado. La prueba de suma de rango de Wilcoxon, para variables sin distribución normal. La normalidad de las variables se evaluó con la prueba de Shapiro-Wilk. Se consideró estadísticamente significativo si $p < 0,05$. Los datos fueron analizados con el programa STATA versión 17.

Consideraciones éticas: El trabajo fue aprobado para su ejecución por el Comité Institucional de Ética (CIE) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH) y del HCH.

6. RESULTADOS

Se recopilaron datos de 86 historias clínicas de niñas con diagnóstico de PPC. Los motivos de consulta por el cual acudieron a la UEP se muestran en la tabla 1. Las características generales de la población de estudio se muestran en la tabla 2.

La media de la edad cronológica al diagnóstico fue de $8,16 \pm 1,09$ DE. En 4 (4,7 %) casos la edad fue < 6 años, en 29 (33,7%) fue de 6 a 8 años y en 53 (61,6%) de los casos fue > 8 años. (Ver tabla N°2)

La media de la edad ósea al diagnóstico fue $10,33 \pm 1,27$ DE. (Ver tabla N°2) En 41 (47,7 %) de casos la edad ósea fue mayor a la cronológica en 1 a 2 años y en 45 (52,3 %) fue > 2 años. La diferencia entre las medias de la edad ósea y la edad cronológica fue $2,17 \pm 0,18$ años (IC 95% 1,81-2,52) con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,000$). (Ver gráfico N°1)

La media del Z -talla de las niñas fue $0,73 \pm 1,13$ DE y la media del Z-talla genética fue $-1,43 \pm 0,78$ DE. La diferencia entre las medias del Z-talla de la niña y el Z-talla genética fue $2,16 \pm 1,0$ DE (IC 95% 1,94 - 2,38) con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,000$) (Ver gráfico N°2)

La media de la PTFA, según el método de Bayley-Pinneau, fue $149,36 \pm 7,37$ DE y la media de la TG, según el método de Tanner JM, fue $153,50 \pm 5,15$ DE. (Ver tabla N°2) La diferencia entre las medias de la PTFA y la TG fue $4,13 \pm 0,83$ cm (IC 95% 2,47-5,80) con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,000$). (Ver gráfico N°3)

La media de la edad de la aparición del botón mamario fue $7,1 \pm 0,89$ años. El estadio del desarrollo mamario se encontró en M2 en 17 (19,7%) casos, M3 en 51 (59,3%) y M4 en 18 (20,9%). El VP se encontró en VP1 en 74 (86 %) casos, VP2 en 10 (11,6 %) y VP3 en 2 (2,3 %). (Ver tabla 2)

La media del puntaje Z-IMC fue $1,28 \pm 0,73$ DE. En 24 (27,9%) casos se encontró normopeso, en 26(30,2 %) sobrepeso y 36 (41,8 %) obesidad. (Ver tabla 2)

La mediana de LH fue 0,6 (RIC: 0,4-1,8). Se encontró $LH \leq 0,3$ en 21 (24,4%) de los casos y $LH > 0,3$ en 65 (75,6%) casos. La mediana de FSH fue 3,4 (RIC: 2,1-5,2). (Tabla N°2) La relación LH/FSH fue $\leq 0,6$ en 72 (83,7 %) casos y $> 0,6$ en 14 (16,3 %). Los valores de estradiol se encontraron en 42/86 de los casos de los cuales 17(40,4 %) presentaron estradiol ≤ 5 pg/ml, en 20 (47,6 %) casos fue > 5 pg/ml a 20 pg/ml y en 5 (11,9%) el estradiol fue > 20 pg /ml.

En 64/86 de los casos se encontró el informe de la RMN de hipófisis. De las cuales en 51 (79,6%) el informe fue reportado como normal y en 13 (20,3%) se encontró algún hallazgo anormal. Siete casos de micro adenoma, tres quistes de Rathke, un quiste en Fars intermedia, una hipoplasia de la hipófisis y una abombamiento del diafragma selar y silla turca.

7. DISCUSIÓN:

En este estudio, el mayor porcentaje (64,9%) de las niñas que fueron diagnosticadas de PPC en el HCH consultaron por crecimiento mamario y sospecha de pubertad precoz. Con lo cual podría entenderse que los médicos que derivan las pacientes a la UEP están sospechando el diagnóstico de pubertad precoz; sin embargo, la referencia fue tardía. Según este estudio, la edad cronológica media fue tardía ($8,16 \pm 1,09$ DE) y solo en el 4,8% de los casos el diagnóstico se realizó antes de los 6 años. El cual representa un problema de salud que en nuestro país fue reportado desde hace dos décadas (23,24).

Considerando que el objetivo principal del tratamiento de la PPC en niñas, es mejorar la TFA, como ha sido demostrado por Klein et al (28). Estos autores reportaron una ganancia estadísticamente significativa ($p < 0,001$), entre la TFA ($159,8 \pm 7,6$ cm), respecto a la PTFA previo al tratamiento ($149,3 \pm 7,6$ cm), en niñas que iniciaron tratamiento antes de los 6 años ($5,4 \pm 1,9$). Resultados que difieren notablemente de los estudios que muestran TFA en niñas con PPC tratadas después de los 8 años. Martínez M et al (29) reportaron una ganancia de 2,7 cm en la PTFA utilizando el método de Bayley -Pinneau, luego de $20,5 \pm 8,4$ meses de tratamiento con GnRHa en niñas que iniciaron tratamiento a los $8,84 \pm 0,5$ años. Asimismo, Lee et al (30) reportaron una ganancia de $3,9 \pm 4,6$ cm en la TFA, luego de $3,0 \pm 0,7$ años de tratamiento en niñas con PPC diagnosticadas a los $8,2 \pm 0,6$ años.

La edad ósea avanzada respecto a la edad cronológica y un estadio de desarrollo mamario avanzado en el momento del diagnóstico de PPC, son otros factores

involucrados en la menor ganancia de TFA en niñas que recibieron GnRHa (28). Una mayor maduración ósea respecto a la cronológica se relaciona con una fusión epifisaria más temprana y menor TFA (31). En este estudio, encontramos una edad ósea significativamente mayor a la edad cronológica ($p=0,000$), la cual podría influenciar en una disminución de la TFA.

Respecto al desarrollo mamario, el 80,2 % de las niñas acudieron en estadios avanzados (M3 y M4), lo cual podría afectar la TFA. El estudio de Limony Y et al (32) demostró que a menor edad de inicio de la pubertad la TFA es menor respecto a la TG. En relación al VP, llama la atención que el mayor porcentaje (97%) de los casos se encontraron en estadios incipientes VP1 y VP2; mientras que, al estadio mamario que fue mayor en estadios M3 y M4, esto podría ser explicado por diferencias étnicas. El estudio de Marshall y Tanner usado como referente se llevó a cabo en niñas inglesas blancas. En nuestro país, Freyre EA et al (33) demostraron que la escala de Tanner no era aplicable para evaluar el VP en adolescentes indígenas peruanas.

En la PP no sólo aparecen tempranamente los caracteres sexuales secundarios, sino también existe un mayor crecimiento en talla. El incremento en la velocidad de crecimiento (>6 cm/año), ha sido utilizado como un indicador clínico para sospechar de PP (34). Sin embargo, en muchos casos no se cuenta con registros previos de la velocidad de crecimiento y limita su uso. En este estudio, encontramos que las niñas tenían un z-talla significativamente mayor respecto al z-talla genética. Lo cual podría significar que las niñas tenían un crecimiento mayor respecto a su TG mucho antes de su diagnóstico. Por lo tanto, la incorporación de la TG en el

monitoreo del crecimiento de las niñas podría ser de utilidad en la práctica clínica para sospechar tempranamente de PP.

En las últimas décadas varios estudios sugieren que la edad de inicio de la telarquia en las niñas estaría ocurriendo a edades más tempranas y que la obesidad sería el factor asociado más importante (35). La influencia del excesivo peso fue evaluado en estudios experimentales. Terasawa et al (36), demostraron que las monas con alta ingesta de calorías tenían una menarquia más temprana y niveles altos de Leptina e IGF-1 en comparación a los controles. En humanos, Rosenfield et al (37) demostraron que las niñas con IMC elevado tenían aparición significativamente más temprana de la telarquia, pubarquia y menarquia en relación a las niñas con IMC normal. En este estudio encontramos que el mayor porcentaje (72%) de niñas tenían sobrepeso y obesidad; en simultáneo, el mayor porcentaje tenía estadios avanzados de desarrollo mamario (M3 y M4). El cual genera un gran reto para los médicos ante la necesidad de diferenciar lipomastia versus desarrollo mamario para sospechar tempranamente de PP.

Varios métodos se han utilizado para estimar la PTFA a fin de valorar el beneficio del tratamiento en la TFA. En este estudio, encontramos una diferencia significativamente menor entre la PTFA y la media de la TG ($p=0,000$) utilizando el método de Bayley-Pinneau. Aunque existen controversias respecto a este métodos de Tanner-Whitehouse y Roche-Wainer-Thissen en niñas con PP (38).

Según el estudio de Kandemir et al, existe una sensibilidad del 98% y especificidad del 100% para el diagnóstico de PPC, considerando un pico de LH > 5 UI/L (39). Sin embargo, a la fecha no existe consenso sobre el punto de corte del pico de LH para definir la activación del eje HHG; por otro lado, su ejecución es limitada por

la escasez de GnRH acuoso. La incorporación de métodos ultrasensibles y específicos para la determinación de LH con ICMA han venido postergando la necesidad del test de estimulación de GnRH para confirmar el diagnóstico de PPC.

El estudio de Pasternak et al, (40) demostró que niveles de LH basales tan bajos como 0,1 UI/L por ICMA la sensibilidad fue de 64% y especificidad de 94% para confirmar el diagnóstico de PPC en niñas. En este estudio, encontramos en 21(24,4%) casos la LH basal $\geq 0,3$ UI/, el cual podría poner en tela de juicio el diagnóstico de PPC; sin embargo, ante la clara evidencia de un desarrollo mamario antes de los 8 años de edad, una edad ósea significativamente mayor respecto a la edad cronológica y la determinación basal de LH con niveles $>0,1$ podría ser útil para confirmar el diagnóstico. Respecto a los niveles de FSH, en este estudio encontramos que solo el 16,3% presentó una LH/FSH $>0,6$ como criterio al diagnóstico de PPC. La amplia variación de la FSH en las niñas con PPC y sin PP podría explicar dicho resultado (16).

En este estudio, se encontró que 64/86 casos tuvieron un estudio de RMN de hipófisis, de los cuales un 79,6% eran normales, similar a otros estudios (15). Entre los hallazgos anormales descritos en la RMN, en este estudio, ninguno podría ser atribuible como causa de PPC.

8. CONCLUSIÓN

En conclusión en este estudio, la sospecha de PPC en niñas se basó en el reconocimiento del desarrollo mamario y la sospecha de PP; sin embargo, la referencia a la UEP ocurrió tardíamente; ya que, la edad cronológica fue mayor a 8 años, la edad ósea fue significativamente mayor a la cronológica, el z-talla de las niñas fue significativamente mayor a la z-talla genética. Además se encontró un desarrollo mamario avanzado, los cuales influenciaron negativamente en la TFA; puesto que, la PTFA fue significativamente menor respecto a la TG. Por lo tanto, debe ser necesario capacitar y sensibilizar a los médicos de todos los niveles de atención para que la sospecha y referencia sea temprana, mediante la incorporación de la talla genética en el seguimiento del crecimiento de las niñas determinación, el reconocimiento temprano del desarrollo mamario en niñas con sobrepeso y obesidad, la lectura e interpretación de la edad ósea mediante el método de Greulich-Pyle y la determinación basal de LH para confirmar el diagnóstico.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cartault A, Edouard T, Pienkowski C, Tauber M. Normal puberty. 58. 2008; 6:1311.
2. Buck Louis G, Gray L, Marcus M, Ojeda S, Pescovitz O, Witchel S et al. Environmental Factors and Puberty Timing: Expert Panel Research Needs. *Pediatrics*. 2008; 121(Supplement 3):S192-S207.
3. Lomniczi A, Wright H, Ojeda S. Epigenetic regulation of female puberty. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2015; 36:90-107.
4. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969; 44:291-303.
5. Biro FM, Kiess W: Contemporary trends in onset and completion of puberty, gain in height and adiposity. *Endocr Dev* 2016; 29: 122–133.
6. Mouritsen A, Aksglaede L, et al. Hypothesis: exposure to endocrine-disrupting chemicals may interfere with timing of puberty. *International Journal of Andrology*. 2010; 33, 346-359.
7. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics*. 1997 Apr; 99(4):505–12.
8. Kaplowitz PB, Oberfield SE; Drug and Therapeutics and Executive Committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: implications for evaluation and treatment. *Pediatrics*. 1999 Oct; 104(4 Pt 1): 936–41.

9. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR; ESPE- LWPES GnRH Analogs Consensus Conference Group, et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics*. 2009; 123(4):e752-62.
10. Miranda-Lora, A. L., Torres-Tamayo, M., Zurita-Cruz, J. N., Aguilar-Herrera, B. E., Calzada-León, R., Rivera-Hernández, A. J., & Castilla-Peón, M. F. Diagnóstico de pubertad precoz. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*; 2020. 77, 7-14.
11. Teilmann G, Pedersen CB, Jensen TK, Skakkebaek NE, Juul A Prevalence and incidence of precocious pubertal development in Denmark: an epidemiologic study based on national registries. *Pediatrics*. 2005 116:1323–1328.
12. Soriano-Guillén L, Argente J. Pubertad precoz central: aspectos epidemiológicos, etiológicos y diagnóstico-terapéuticos. *Anales de Pediatría*. 2011; 74(5):336.e1-336.e13.
13. Carel JC, Léger J. Precocious puberty. *N Engl J Med*. 2008; 358:2366-77.
14. Carretto F, Salinas-Vert I, Granada-Yvern ML, et al. The usefulness of the leuprolide stimulation test as a diagnostic method of idiopathic central precocious puberty in girls. *Horm Metab Res* 2014; 46: 95.
15. Latronico, A. C., Brito, V. N., & Carel, J. C. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *The Lancet Diabetes & endocrinology*. 2016. 4(3), 265-274.
16. Supornsilchai V, Hiranrat P, Wacharasindhu S, Srivuthana S, Aroonparkmongkol S. Basal luteinizing hormone/follicle stimulating

- hormone ratio in diagnosis of central precocious puberty. *J Med Assoc Thai*. 2003 Jun; 86 Suppl 2:S145-51. PMID: 12929982.
17. Navarro, M. M., Tejedor, B. M., & Sigüero, J. P. L. El uso de la edad ósea en la práctica clínica. *Anales de Pediatría Continuada*. 2014; 12(6), 275-283.
 18. Greulich WW, Pyle SI. *Radiographic Atlas of the Skeletal Development of the Hand and Wrist*, 2nd ed. Stanford, California: Stanford University Press, 1959.
 19. de Vries L, Phillip M. Pelvic ultrasound examination in girls with precocious puberty is a useful adjunct in gonadotrophin-releasing hormone analogue therapy monitoring. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; **75**: 372–77.
 20. Mogensen SS, Aksglaede L, Mouritsen A, et al. Pathological and incidental findings on brain MRI in a single-center study of 229 consecutive girls with early or precocious puberty. *PLoS One* 2012; **7**: e29829.
 21. Pedicelli S, Alessio P, Scirè G, Cappa M, Cianfarani S. Routine screening by brain magnetic resonance imaging is not indicated in every girl with onset of puberty between the ages of 6 and 8 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; **99**: 4455–61.
 22. Kaplowitz, P. B., Backeljauw, P. F., & Allen, D. B. Toward more targeted and cost-effective gonadotropin-releasing hormone analog treatment in girls with central precocious puberty. *Hormone research in paediatrics*. 2018. 90(1), 1-7.
 23. Falen Boggio, J. M., Jimenez Orbegoso, P., Teruya Gibe, A., Del Aguila Villar, C. M., Lu de Lama, L. R., Núñez Almache, O., & Rojas Gabulli, M.

- I. Evaluación clínica y diagnóstica de la pubertad precoz en el Instituto de Salud del Niño. *Diagnóstico (Perú)*, 2004; 9-15.
24. Valdivia F. Pubertad Precoz: Experiencia en 48 casos. *Anales de la Facultad de Medicina*. 2014; 58(2):105.
25. Tanner JM, Goldstein H, Whitehouse RH: Standards for children's height at age 2–9 years allowing for height of parents. *Arch Dis Child* 1970;45:755–762.
26. Kinderarzt - Pediatric calculator [Internet]. *Pedz.de*. 2021 [cited 22 June 2021]. Available from: <https://www.pedz.de/en/calculators.html>.
27. Bayley N, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich Pyle hand standards. *J Pediatr* XL 1952; 432-441.
28. Klein KO, Barnes KM, Jones JV, Feuillan PP, Cutler GB Jr. Increased final height in precocious puberty after long-term treatment with LHRH agonists: the National Institutes of Health experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4711-6.
29. Martínez M, Pereyra S, Ventura D, Cabello E. Efecto sobre la talla en niñas con Pubertad Precoz Central de diagnóstico tardío tratadas con análogos de GnRH. *Acta Med Perú*. 2020; 37(1):48-53. doi: <https://doi.org/10.35663/amp.2020.371.966>
30. Lee HS, Yoon JS, Park KJ, Hwang JS. Increased final adult height by gonadotropin-releasing hormone agonists in girls with idiopathic central precocious puberty. *PLoS ONE*. 2018; 13(8):e0201906. doi: [10.1371/journal.pone.0201906](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201906)

31. Lazar L, Padoa A, Phillip M. Growth pattern and final height after cessation of gonadotropin-suppressive therapy in girls with central sexual precocity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007; 92(9):3483–9. Epub 2007/06/21. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0321> PMID: 17579199.
32. Limony, Y., Koziel, S., & Friger, M. Association between the onset age of puberty and parental height. *Plos one*. 2019; 14(1), e0211334.
33. Freyre Román, E. A., LLaza Loayza, G., & Rebaza González, R. A. Aplicabilidad de la Escala de Tanner para evaluar el desarrollo del vello púbico en adolescentes peruanos. *Diagnóstico (Perú)*. 2001; 105-109.
34. Brito, V. N., Spinola-Castro, A. M., Kochi, C., Kopacek, C., Silva, P. C. A. D., & Guerra-Júnior, G. Central precocious puberty: revisiting the diagnosis and therapeutic management. *Archives of Endocrinology and Metabolism*. 2016; 60, 163-172.
35. Kaplowitz PB: Link between body fat and the timing of puberty. *Pediatrics* 2008; 121(Suppl 3):S208–S217.
36. Terasawa E, Kurian JR, Keen KL, Shiel NA, Colman RJ, Capuano SV: Body weight impact on puberty: effects of high-calorie diet on puberty onset in female rhesus monkeys. *Endocrinology* 2012; 153:1696–1705.
37. Rosenfield RL, Lipton RB, Drum ML: Thelarche, pubarche, and menarche attainment in children with normal and elevated body mass index. *Pediatrics* 2009; 123:84–88.
38. Zachmann M, Sobradillo B, Frank M, Frisch H, Prader A. Bayley-Pinneau, Roche-Wainer-Thissen, and Tanner height predictions in normal children

and in patients with various pathologic conditions. *J Pediatr.* 1978; 93(5):749–755.

39. Kandemir, N., Demirbilek, H., Özön, Z. A., Göncü, N., & Alikasıfoğlu, A. GnRH stimulation test in precocious puberty: single sample is adequate for diagnosis and dose adjustment. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology.* 2011; 3(1), 12.
40. Pasternak, Y., Friger, M., Loewenthal, N., Haim, A., & HersHKovitz, E. The utility of basal serum LH in prediction of central precocious puberty in girls. *European journal of endocrinology.* 2012; 166(2), 295-299.

10. TABLAS

Tabla 1:

Tabla 1. Motivos de consulta de las niñas con PPC atendidas en un hospital público Lima 2014-2019

Motivo de consulta	n	(%)
Crecimiento mamario.	37	38,1
Sospecha de PP	26	26,8
Sobrepeso/obesidad.	13	13,4
Menarquia.	6	6,2
Aparición de VP.	4	4,1
Talla alta	4	4,1
Otros.	7	7,2

Tabla 2:

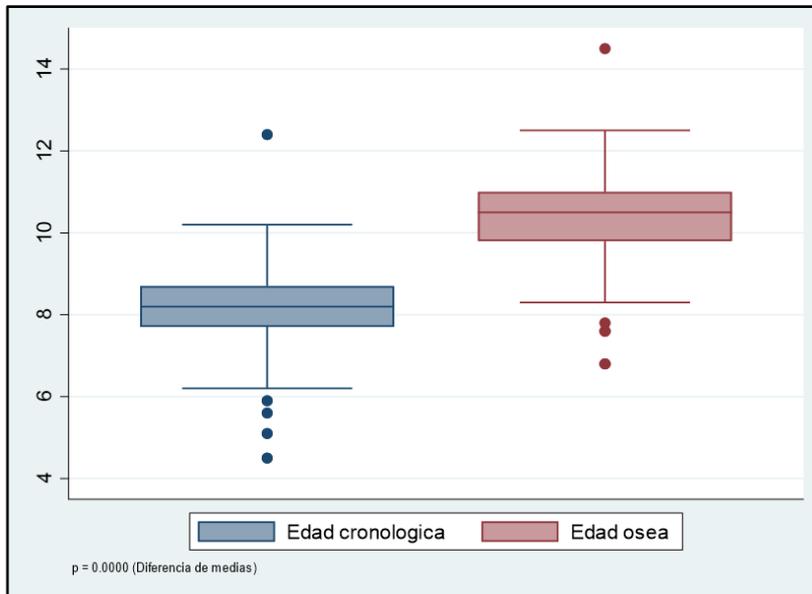
Tabla 2. Características generales de las niñas con PPC atendidas en un hospital público Lima 2014-2019

Variables	n (%) Media (DE) Mediana (RIC)
Edad cronológica en años (media/DE)	8,16 ± 1,09
<6 años	4 (4,7 %)
6-8 años	29 (33,7%)
>8 años	53 (61,6%)
Edad ósea en años (media /DE)	10,33 ± 1,27
Edad de telarquia (media /años)	7,16 ± 0,89
Z-talla de la niña (DE)	0,73 ± 1,13
Z-talla genética (DE)	-1,43 ± 0,78
Estadio mamario (n/%)	
M2	17 (19,7%)
M3	51 (59,3%)
M4	18 (20,9%)
Estadio de vello púbico	
VP1	74 (86,1 %)
VP2	10 (11,6 %)
VP3	2 (2,3 %)
Estado nutricional	
Normopeso	24 (27,9%)
Sobrepeso	26 (30,2 %)
Obesidad	36 (41,8 %)
LH UI/L (mediana/RIC)	0,6 (0,4-1,8)
FSH UI/I (mediana/RIC)	3,4 (2,1-5,2)
Talla genética (TG/DE)	153,50 ± 5,15
Proyección de talla final adulta (PTFA/DE)	149,36 ± 7,37

11. GRÁFICOS

Gráfico N° 1:

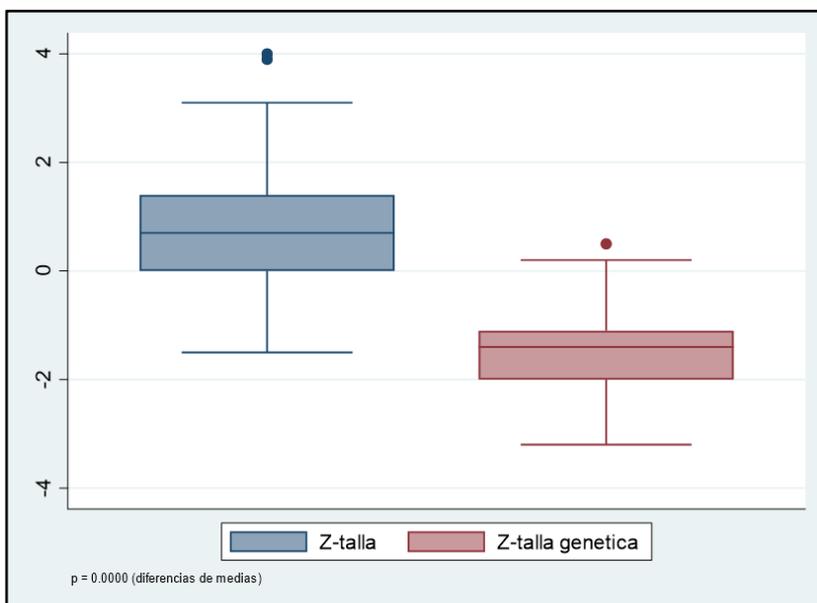
Diferencias de medias entre la edad cronológica y edad ósea



La diferencia de medias entre la edad cronológica y la edad ósea al momento del diagnóstico en pacientes con pubertad precoz fue de $2,17 \pm 0,18$ años (IC 95% 1,81-2,52).

Gráfico N° 2:

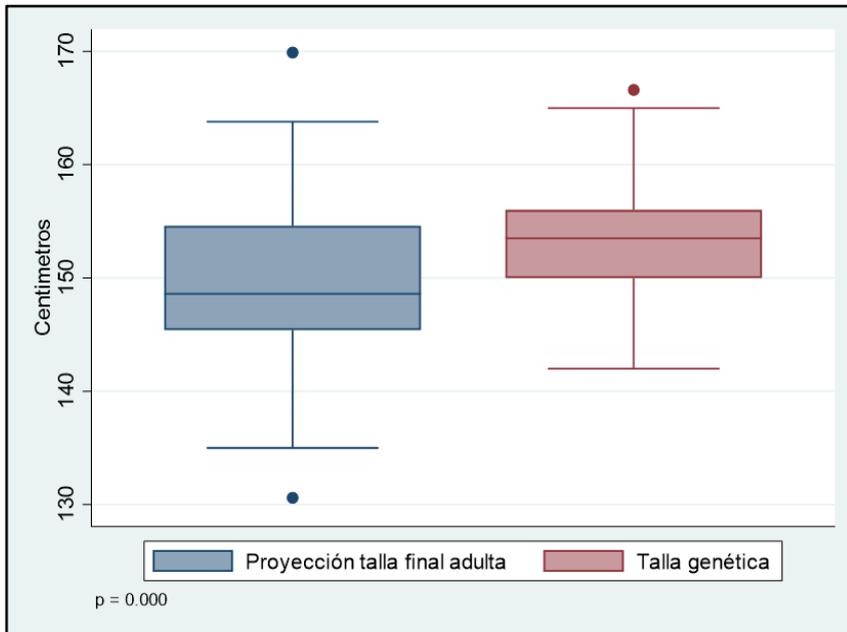
Diferencia entre Z-talla de las niñas y Z-talla genética



La diferencia entre las medias de tallas medida de las niñas y la talla genética de las pacientes con pubertad precoz fue de $2,16 \pm 1,0$ DE (IC 95% 1,94 - 2,38).

Gráfico N° 3:

Diferencias entre las medias de PTFA y talla genética



La diferencia entre las medias de la PTFA y la TG fue de $4,13 \pm 0,83$ cm (IC 95% 2,47-5,80).