

Citar como:

Cabello-Sánchez A, Salinas-Barreto S, Loza-Munarriz C, Cabello-Morales E. Características clínicas, bioquímicas y radiológicas de niñas con pubertad precoz atendidas en un hospital público de Lima. Rev Méd Hered. 2024; 35(1):15-22. DOI: 10.20453/rmh.v35i1.5294

Recibido: 13/07/2023

Aceptado: 21/12/2023

Declaración de financiamiento y de conflictos de intereses:

El estudio fue financiado por los autores y declaran no tener conflicto de intereses.

Contribución de autoría:

ACCS: Participó en la concepción y diseño del estudio, recolección, análisis e interpretación de datos, redacción del manuscrito y aprobación de la versión final. **SPSB:** Participó en la concepción y diseño del estudio, recolección, análisis e interpretación de datos, redacción del manuscrito y aprobación de la versión final. **EACM:** Participó en la concepción y diseño del estudio, análisis, interpretación de datos y aprobación de la versión final de manuscrito. **CALM:** Participó en la concepción y diseño del estudio, análisis, interpretación de datos y aprobación de la versión final de manuscrito.

Correspondencia:

Almendra Celeste Cabello Sánchez.
Calle Ficaria 3849 Urbanización
Las Palmeras, Los Olivos, código
postal 15301, Lima, Perú.
Email: almendra.cabellos@gmail.
com







Artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.

© Los autores

© Revista Médica Herediana

Características clínicas, bioquímicas y radiológicas de niñas con pubertad precoz central atendidas en un hospital público de Lima

Clinical, biochemical, and radiologic findings of girls with early puberty attended at a public hospital in Lima, Peru

Almendra Cabello-Sánchez^{1,a} , Sergio Salinas-Barreto^{1,a} , Cesar Loza-Munarriz^{1,a,b,c} , Emilio Cabello-Morales^{1,a,c,d,e} 

¹ Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia . Lima, Perú.

^a Médico Cirujano

^b Magíster en Epidemiología clínica

^c Docente

^d Médico Endocrinólogo pediatra

^e Magíster en medicina y salud pública

RESUMEN

Objetivo: Describir las características clínicas, bioquímicas y radiológicas en niñas con pubertad precoz central (PPC) atendidas en un hospital público de Lima. **Material y métodos:** Estudio tipo serie de casos. Se revisaron historias clínicas de niñas con diagnóstico de PPC. Se excluyeron niñas con pubertad precoz periférica (PPP), telarquia aislada y malformaciones. Se calculó el Z-IMC, Z-talla genética, Z-talla y proyección de talla final adulta (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 $8,16 \pm 1,09$ años y la edad media ósea fue $10,33 \pm 1,27$ años ($p \leq 0,001$) 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 talla genética (TG). Se encontró M2(19,7%), M3(59,3%) y M4(20,9%). Normopeso (27,9%), sobrepeso (30,2%) y obesidad (41,8%). La mediana de LH fue 0,6 (RIQ:0,4-1,8) y FSH fue 3,4 (RIQ: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.

PALABRAS CLAVE: Pubertad precoz, mujeres, diagnóstico.

SUMMARY

Objective: To describe the clinical, biochemical, and radiologic findings of girls with early puberty (EP) attended at a public hospital in Lima, Peru. **Methods:** This is a case series study that results from the review of clinical charts of girls diagnosed of (EP). Patients with peripheral EP, isolated thelarche and malformations were excluded. The Z-IMC, Z-genetic height, Z-height, and projected adult final height (PAFH) were calculated. The t-Student, Wilcoxon and Shapiro-Wilk tests were calculated using STATA version 17, a p values < 0.05 was considered statistically significant, the study was approved by the IRB of UPCH and HCH. **Results:** We reviewed 86 charts; mean age was $8,16 \pm 1.09$ years and mean bone age was 10.33 ± 1.27 years ($p \leq 0.001$). We found M2(19.7%), M3(59.3%) and M4(20.9%). Normal weight (27.9%), overweight (30.2%) and obesity (41.8%). Median LH was 0.6 (RIQ:0.4-1.8) and median FSH was 3.4 (RIQ:2.1-5.2). **Conclusion:** Chronologic age at diagnosis was late with a bone age higher than chronologic age. Height of girls compared to genetic height was higher. PAFH was lower than genetic height. Most of the girls presented with advanced breast development, overweight and obesity.

KEYWORDS: Precocious puberty, women, diagnosis.

INTRODUCCIÓN

La pubertad se caracteriza por la aparición de caracteres sexuales secundarios y aceleración del crecimiento⁽¹⁾. Múltiples factores genéticos, nutricionales y ambientales^(2,3) estarían involucrados. El incremento de la secreción pulsátil de la Hormona Liberadora de Gonadotropina (GnRH) estimula secreción hipofisaria de la hormona luteinizante (LH), la hormona foliculo estimulante (FSH), estrógenos y testosterona.⁽⁴⁾

Marshall y Tanner⁽⁵⁾ determinaron 5 estadios del desarrollo mamario (M) y vello púbico (VP) considerándose M1/VP1 como prepuberal y M5/VP5 al estadio adulto, basándose en la secuencia normal de aparición de los caracteres sexuales secundarios. Las niñas tienen como primera manifestación clínica del inicio puberal la aparición del botón mamario (telarquía), seguido de la aparición de vello púbico y la primera menstruación o menarquia; que ocurre entre los 8 a 13 años. Según estos criterios, la aparición progresiva de caracteres sexuales antes de los 8 años se define como pubertad precoz (PP).^(6,7)

Respecto a la incidencia y prevalencia de PP, el estudio de Teilmann G et al.⁽⁸⁾, en población danesa, estimó una prevalencia de 0,2% en las niñas y 0,05% en niños. En nuestro medio, se han publicado estudios descriptivos de PP como el estudio de Cabello y Salinas⁽⁹⁾ y no se conoce la verdadera prevalencia e incidencia.

La PP puede ser de origen central (PPC) o periférico (PPP); en la primera hay activación del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal (HHG) y liberación temprana de LH y FSH⁽¹⁰⁾. 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 el crecimiento acelerado⁽¹¹⁾. Dentro de los criterios bioquímicos, la prueba de estimulación con GnRH es el "estándar de oro" para confirmar el diagnóstico de PPC⁽¹²⁾; sin embargo, su escasa disponibilidad y altos costos limitan su uso. La determinación de LH basal, según el método inmunoquimioluminiscencia (ICMA), con valores >0.3 IU/l muestran una sensibilidad del 60% y especificidad del 100% para el diagnóstico de PPC⁽¹³⁾.

La determinación de FSH y su relación con LH se desconoce⁽¹⁴⁾. De los criterios radiológicos, la edad ósea es el marcador más importante para el diagnóstico.⁽¹⁵⁾

Considerando que en las niñas el diagnóstico tardío de PPC (por encima de los 8 años de edad), puede ocasionar menor talla final adulta (TFA) con relación a su talla genética (TG) y problemas emocionales por la aparición temprana del desarrollo mamario y el vello pubiano^(6,7); el objetivo de este estudio fue determinar las características clínicas, bioquímicas y radiológicas de las niñas con diagnóstico de PPC atendidas en un hospital público de Lima.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de estudio

Serie de casos de corte transversal

Población de estudio

Se incluyeron niñas con diagnóstico de PPC basados en el desarrollo mamario antes de los 8 años, LH basal (ICMA) >0.3 IU/l, proyección de talla final adulta (PTFA) por encima de la TG y edad ósea avanzada en más de un año con respecto a la edad cronológica 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 cumplieran 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 mencionados en los criterios de inclusión. 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⁽⁵⁾. Se estimó la TG según el método de Tanner⁽¹⁶⁾. 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 al índice LH/FSH. La edad ósea fue estimada por el método de Greulich-Pyle⁽¹⁷⁾ y se consideró criterio para el diagnóstico de PPC, un valor mayor en un año respecto a la edad cronológica. La resonancia magnética nuclear (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 normo peso Z-IMC entre -2 DE a 1 DE, sobrepeso Z-IMC >1 DE a 2 DE a $<1,67$ y obesidad Z-IMC $\geq 1,67$, según criterios de la CDC⁽¹⁸⁾. La edad ósea fue categorizada en ≤ 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)⁽¹⁹⁾. Se estimó la PTFA en base a la talla de la niña y la edad ósea en el momento del diagnóstico, según el método de Bayley-Pinneau⁽²⁰⁾. Los valores de estradiol fueron categorizados en ≤ 5 pg/ml, >5 a 20 pg/ml y >20 pg/ml. Los niveles de LH fueron categorizados en $\leq 0,3$ UI/l y $>0,3$ UI/l. El índice LH/FSH fue categorizado 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 medianas en rango intercuartil (RIQ) para variables sin distribución normal. Para comparar dos medias se utilizó la prueba de t-Student para datos independientes. 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, licencia Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH).

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 Comité Institucional de Ética del Hospital Cayetano Heredia (HCH).

RESULTADOS

Se recopilaron datos de 86 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 en el momento del diagnóstico fue $8,16 \pm 1,09$ años y en 53(61,6%) de los casos fue > 8 años.

Tabla 1. Motivos de consulta de las niñas con pubertad precoz central 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
Otro	7	7,2

PP: Pubertad Precoz; VP: Vello Púbico

Otros: mayor velocidad de crecimiento, acné, acantosis nigricans

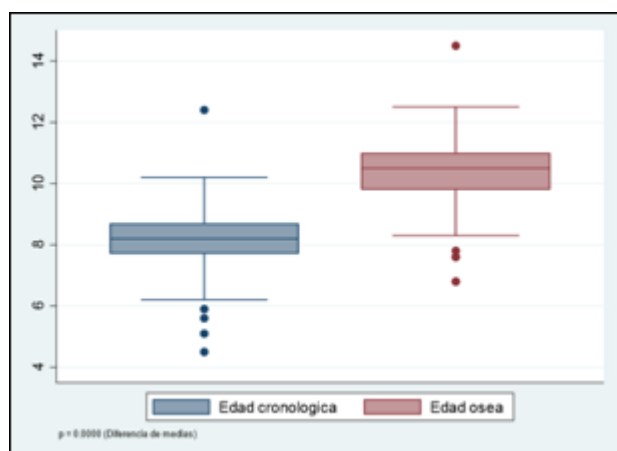


Gráfico 1. Medias de la edad cronológica y ósea. La diferencia de medias entre la edad cronológica y la edad ósea al momento del diagnóstico en pacientes con pubertad precoz fue de $2,17 \pm 0,18$ años (IC 95% 1,81-2,52).

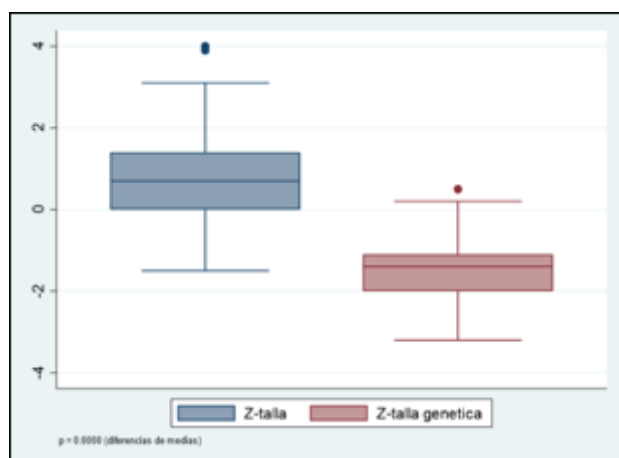


Gráfico 2. Talla medida de las niñas y talla genética. La diferencia entre las medias de tallas medida de las niñas y la talla genética de las pacientes con pubertad precoz fue de $2,16 \pm 1,0$ DE (IC 95% 1,94 - 2,38).

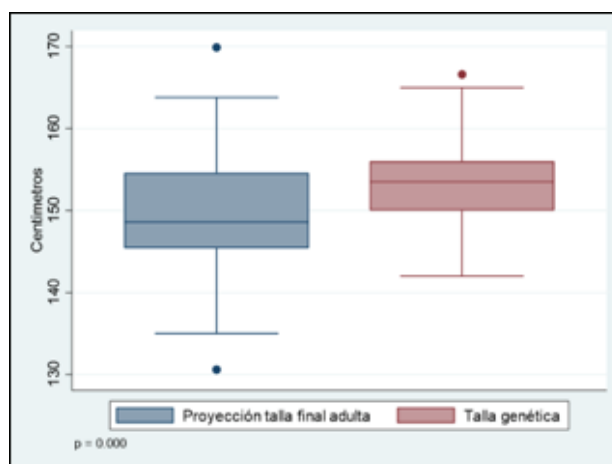


Gráfico 3. Medias de la proyección de la talla final adulta (PTFA) y talla genética. La diferencia entre las medias de la PTFA y la TG fue de $4,13 \pm 0,83$ cm (IC 95% 2,47-5,80).

Tabla 2. Características demográficas y clínicas de las niñas con pubertad precoz central atendidas en un hospital público. Lima 2014-2019.

Variables	media \pm DE	n (%)
Edad cronológica en años al momento del diagnóstico	$8,16 \pm 1,09$	
<6 años		4 (4,7%)
6-8 años		29 (33,7%)
>8 años		53 (61,6%)
Edad ósea al momento del diagnóstico en años	$10,33 \pm 1,27$	
Edad de telarquia años	$7,16 \pm 0,89$	
Z-talla de la niña	$0,73 \pm 1,13$	
Z-talla genética	$-1,43 \pm 0,78$	
Estadio mamario		
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)	$0,6 (0,4-1,8)$	
LH $\leq 0,3$		21 (24,4%)
LH $> 0,3$		65 (75,6%)
FSH UI/l mediana (RIC)	$3,4 (2,1 -5,2)$	
Estradiol (pg/ml)		
Estradiol ≤ 5		17 (40,4%)
Estradiol > 5 y ≤ 20		20 (47,6%)
Estradiol > 20		5 (11,9%)
Índice LH/FSH		
LH/FSH $\leq 0,6$		72 (83,7%)
LH/FSH $> 0,6$		14 (16,3%)
Talla genética cm	$153,50 \pm 5,15$	
Proyección de talla final adulta (PTFA) cm	$149,36 \pm 7,37$	

La media de la edad ósea al diagnóstico fue $10,33 \pm 1,27$ años. 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) ($p \leq 0,0001$) (Gráfico 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) ($p \leq 0,0001$) (Gráfico 2).

La media de la PTFA, según el método de Bayley-Pinneau, fue $149,36 \pm 7,37$ cm y la media de la TG, según el método de Tanner JM, fue $153,50 \pm 5,15$ cm. La diferencia entre las medias de la PTFA y la TG fue $4,13 \pm 0,83$ cm (IC 95% 2,47-5,80) ($p \leq 0,0001$). (Gráfico 3).

Las características generales de las niñas incluidas en este estudio se muestran en la tabla 2.

La mediana de LH fue 0,6 (RIQ: 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 (RIQ: 2,1-5,2). 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 Pars intermedia, una hipoplasia de la hipófisis y un abombamiento del diafragma sellar y silla turca.

DISCUSIÓN

En este estudio, el motivo de consulta en el mayor porcentaje (64,9%) de las niñas con diagnóstico de PPC fue el crecimiento mamario y la sospecha de pubertad precoz por parte del personal de salud. Similar al estudio de Falen et al.⁽²¹⁾ quienes reportaron que hasta 89.5% consultó por desarrollo mamario. Asimismo, la edad cronológica de diagnóstico fue $8,16 \pm 1,09$ años, considerada como tardía. Similar al estudio de Martínez et al.⁽²²⁾, quienes reportaron una edad cronológica de $8,4 \pm 0,4$ años.

Los análogos de GnRH (GnRH_a) son el tratamiento de elección para PPC y tienen como objetivo principal

mejorar la TFA con relación a la TG^(6,7). Sin embargo, el costo beneficio del tratamiento es polémico; debido a la discreta ganancia en la TFA en niñas que iniciaron tratamiento entre 7 a 9 años de edad⁽²³⁾. En el estudio de Klein et al.⁽²⁴⁾ reportaron una ganancia de 10 cm en la TFA respecto a la PTFA previo al tratamiento, en niñas que iniciaron tratamiento antes de los 6 años a diferencia de las niñas que iniciaron tratamiento después de los 8 años de edad. Este resultado difiere del estudio de Lee et al.⁽²⁵⁾, quienes encontraron una ganancia discreta de $3,9 \pm 4,6$ cm en la TFA en niñas que iniciaron tratamiento a los $8,2 \pm 0,6$ años de edad. En nuestro medio, Martínez et al.⁽²²⁾ encontraron que la ganancia fue 2,7 cm en la PTFA, luego de 20,5 meses de haber iniciado el tratamiento.

La edad ósea avanzada respecto a la edad cronológica y un estadio de desarrollo mamario avanzado, en el momento del diagnóstico de PPC, son factores involucrados en la menor ganancia de TFA⁽²⁴⁾. Una mayor edad ósea respecto a la cronológica se relaciona con una fusión epifisaria temprana y menor TFA⁽²⁶⁾. Greulich y Pyle, mediante el uso de una radiografía de la mano izquierda diseñaron un método para evaluar la edad ósea⁽¹⁷⁾. En este estudio, encontramos una edad ósea significativamente mayor a la edad cronológica, similar al estudio de Lee⁽²⁵⁾ y Martínez⁽²²⁾, lo cual pudiera influenciar en una disminución de la TFA respecto a la TG.

Respecto al desarrollo mamario, el 80,2% de las niñas acudieron en estadios avanzados (M3 y M4), similar al estudio de Falen et al.⁽²¹⁾ quienes reportaron estadios avanzados de Tanner en el 64%, lo cual podría afectar la TFA. Limony Y et al.⁽²⁷⁾ demostraron que a menor edad cronológica de inicio de la pubertad la TFA fue menor respecto a la TG.

En este estudio, con relación al VP llama la atención que el mayor porcentaje (97%) de los casos se encontraron en estadios incipientes VP1 y VP2, a diferencia de los estadios mamarios avanzados. Esto podría explicarse por diferencias raciales, puesto que el estudio de Marshall y Tanner⁽⁵⁾, utilizado como referente en este estudio, se llevó a cabo en niñas inglesas de raza blanca. Mientras que, en nuestro país, Freyre et al.⁽²⁸⁾ demostraron que la escala de Marshall y 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 la talla. El incremento en la

velocidad de crecimiento ($>6\text{cm/año}$), ha sido utilizado como un indicador clínico para sospechar de PP⁽²⁹⁾. Sin embargo, en muchos casos no se cuenta con registros previos de la velocidad de crecimiento, lo cual limita su uso. En este estudio, encontramos que las niñas tenían 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⁽³⁰⁾. La influencia del excesivo peso fue evaluado en estudios experimentales. Terasawa et al.⁽³¹⁾, demostraron que las monjas 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.⁽³²⁾, demostraron que las niñas con IMC elevado tenían aparición significativamente más temprana de la telarquia, pubarquia y menarquia en comparación con 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 utilizando el método de Bayley-Pinneau; debido a que aún existen controversias respecto a los métodos de Tanner-Whitehouse y Roche-Wainer-Thissen en niñas con PP.⁽³³⁾

Como criterios bioquímicos para el diagnóstico de PPC, el estudio de Kandemir et al.⁽³⁴⁾ encontró una sensibilidad del 98% y especificidad del 100%, considerando un pico de LH $> 5\text{UI/l}$. 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 ha venido postergando la necesidad de la prueba de estimulación de GnRH para confirmar el diagnóstico de PPC.

El estudio de Pasternak et al.⁽³⁵⁾ 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, se encontró en 21(24,4%) casos la LH basal $\geq 0,3\text{ UI/l}$, 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 y una edad ósea significativamente mayor respecto a la edad cronológica, la determinación basal de LH con niveles $>0,1\text{UI/l}$ podría ser útil para confirmar el diagnóstico. Respecto al índice LH/FSH, en este estudio encontramos que solo el 16,3% presentó un índice de LH/FSH $>0,6$ como criterio al diagnóstico de PPC. Este hallazgo es similar a otros estudios que han demostrado una gran variabilidad de este índice, debido a la gran variabilidad de los niveles basales de FSH. Supornsilchai et al.⁽¹³⁾ concluyeron que en niñas con PPC en estadios avanzados podrían utilizar un índice de LH/FSH > 0.2 como punto de corte para diagnóstico de PPC.

La RMN de hipófisis es útil para identificar causas orgánicas de pubertad precoz central (PPCO), especialmente antes de los 6 años^(36,37). En este estudio, el informe de RMN de hipófisis fue informado como normal en el 79,6% de los casos. Similar al estudio de Mogensen et al.⁽³⁶⁾, donde encontraron que el 94% de niñas con PPC presentaron RMN normal.

Este estudio al ser de tipo serie de casos retrospectivo solo permitió evaluar las historias clínicas en un intervalo de tiempo y no realizar seguimiento de las pacientes.

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 podrían influenciar negativamente en la TFA, puesto que la PTFA fue significativamente menor respecto a la TG.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cartault A, Edouard T, Pienkowski C, Tauber M. Puberté normale [Normal puberty]. *Rev Prat.* 2008 Jun 30; 58(12):1311-6.
2. Buck Louis GM, Gray LE Jr, Marcus M, Ojeda SR, Pescovitz OH, Witchel SF, Sippell W, Abbott DH, Soto A, Tyl RW, Bourguignon JP, Skakkebaek NE, Swan SH, Golub MS, Wabitsch M, Toppari J, Euling SY. Environmental factors and puberty timing: expert panel research needs. *Pediatrics.* 2008 Feb; 121 Suppl 3:S192-207. doi: 10.1542/peds.1813E.
3. Mouritsen A, Aksglaede L, et al. Hypothesis: exposure to endocrine- disrupting chemicals may interfere with timing of puberty. *Int J Androl.* 2010; 33, 346-359.
4. Lomniczi A, Wright H, Ojeda SR. Epigenetic regulation of female puberty. *Front Neuroendocrinol.* 2015 Jan; 36:90-107. doi: 10.1016/j.yfrne.2014.08.003.
5. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child.* 1969; 44:291-303.
6. 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.
7. Miranda-Lora AL, Torres-Tamayo M, Zurita-Cruz JN, Aguilar-Herrera BE, Calzada-León R, Rivera-Hernández AJ. et al. Diagnóstico de pubertad precoz. *Bol Med Hosp Infant Mex.* [revista en la Internet]. 2020 [citado el 25 de abril de 2023]; 77(Suppl 1):7-14. Doi: <https://doi.org/10.24875/bmhim.20000075>.
8. 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.
9. Cabello Sanchez AC, Salinas Barreto SP. Características clínicas, bioquímicas y radiológicas en niñas con pubertad precoz central atendidas en un hospital público de Lima 2014-2019. Tesis para optar por el título profesional de Médico y Cirujano. Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2023. Disponible en: https://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12866/13428/Caracteristicas_CabelloSanchez_Almendra.pdf?sequence=1&isAllowed=y
10. Soriano-Guillén L, Argente J. Pubertad precoz central: aspectos epidemiológicos, etiológicos y diagnóstico-terapéuticos. *An pediatr.* 2011; 74(5):336.e1-336.e13.
11. Carel JC, Léger J. Precocious puberty. *N Engl J Med.* 2008; 358:2366-77.
12. 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.
13. Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 Mar; 4(3):265-274. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00380-0.
14. 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.
15. Navarro M, Tejedor M, Sigüero L. El uso de la edad ósea en la práctica clínica. *An Ped Con.* 2014; 12(6):275-283.
16. 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.
17. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic Atlas of the Skeletal Development of the Hand and Wrist, 2nd ed. Stanford, California: Stanford University Press, 1959.
18. Centers for disease control and prevention. Clinical growth charts. CDC. Atlanta, Georgia. 2000. [citado el 22 de junio de 2021]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/growthcharts>.
19. Ped(z) Pediatric calculator. [Internet]. [citado el 22 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.pedz.de/en/calculators.html>
20. Bayley N, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. *J Pediatr.* 1952 Apr; 40(4):423-41. doi: 10.1016/s0022-3476(52)80205-7.
21. Falen JM, Jimenez P, Teruya A, Del Aguila C, Lu L, Núñez O, Rojas M. Evaluación clínica y diagnóstica de la pubertad precoz en el Instituto de Salud del Niño. *Diagnóstico (Peru).* 2004; 43:9-15.
22. 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>

23. Kaplowitz PB, Backeljauw PF, Allen DB. Toward More Targeted and Cost-Effective Gonadotropin-Releasing Hormone Analog Treatment in Girls with Central Precocious Puberty. *Horm Res Paediatr*. 2018; 90(1):1-7. doi: 10.1159/000491103.
24. 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.
25. 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.
26. Lazar L, Padoa A, Phillip M. Growth pattern and final height after cessation of gonadotropin-suppressive therapy in girls with central sexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Sep; 92(9):3483-9. doi: 10.1210/jc.2007-0321.
27. Limony Y, Koziel S, Friger M. Association between the onset age of puberty and parental height. *PLoS One*. 2019 Jan 25; 14(1):e0211334. doi: 10.1371/journal.pone.0211334.
28. Freyre EA, LLaza G, Rebaza RA. Aplicabilidad de la Escala de Tanner para evaluar el desarrollo del vello púbico en adolescentes peruanos. *Diagnóstico (Perú)*. 2001; 40:105-109.
29. Brito VN, Spinola-Castro AM, Kochi C, Kopacek C, Silva PC, Guerra-Júnior G. Central precocious puberty: revisiting the diagnosis and therapeutic management. *Arch Endocrinol Metab*. 2016 Apr; 60(2):163-72. doi: 10.1590/2359-3997000000144. Erratum in: *Arch Endocrinol Metab*. 2016 Aug; 60(4):407.
30. Kaplowitz PB. Link between body fat and the timing of puberty. *Pediatrics*. 2008; 121(Suppl 3):S208-S217.
31. 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.
32. 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.
33. 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 Nov; 93(5):749-55. doi: 10.1016/s0022-3476(78)81071-3.
34. Kandemir N, Demirbilek H, Özön ZA, Gönc N, Alikasıfoğlu A. GnRH stimulation test in precocious puberty: single sample is adequate for diagnosis and dose adjustment. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2011; 3(1):12-7. doi: 10.4274/jcrpe.v3i1.03.
35. Pasternak Y, Friger M, Loewenthal N, Haim A, HersHKovitz E. The utility of basal serum LH in prediction of central precocious puberty in girls. *Eur J Endocrinol*. 2012 Feb; 166(2):295-9. doi: 10.1530/EJE-11-0720.
36. 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.
37. 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.