



Viernes 6 de febrero de 2015

**Escuela monográfica:
Endocrinología**

Ponentes/monitores:

■ **Obesidad, síndrome metabólico y diabetes**

Emilio García García

*Unidad de Endocrinología Pediátrica.
Hospital Virgen del Rocío. Sevilla*

■ **Alteraciones de la talla y la pubertad**

Lourdes Ibáñez Toda

*Profesora Titular de Pediatría. Hospital Sant Joan de Déu. Universidad de Barcelona.
Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III, Madrid.*

**Textos disponibles en
www.aepap.org**

¿Cómo citar este artículo?

Marcos Salas MV, Ibáñez Toda L. Pubertad precoz y pubertad adelantada. En AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2015. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2015. p. 95-105.



Comisión de Formación Continuada
de los Profesores Asesores de
la Universidad de Madrid

Pubertad precoz y pubertad adelantada

María Victoria Marcos Salas

Unidad de Endocrinología Pediátrica.

Hospital de Terrassa, Barcelona.

Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

Lourdes Ibáñez Toda

Profesora Titular de Pediatría. Hospital Sant Joan de Déu.

Universidad de Barcelona.

Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM),

Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

libanez@hsjdbcn.org

RESUMEN

El adelanto puberal es un hecho en sociedades desarrolladas que ha trascendido el medio sanitario para extenderse a la sociedad a través de los medios de comunicación. El avance en la maduración sexual produce alarma social y familiar; y por consiguiente, es un motivo de consulta cuya frecuencia va en aumento.

A fin de evitar consultas y/o tratamientos innecesarios, es fundamental conocer la fisiología de la pubertad normal y la fisiopatología de las situaciones que potencialmente se desvían de la normalidad.

Se expone la historia clínica de una niña de 7 años, con inicio de desarrollo mamario de unos meses de evolución. Esta paciente presenta antecedentes familiares que pueden determinar adelanto puberal. Se comenta la secuencia diagnóstica y las posibilidades terapéuticas.

INTRODUCCIÓN

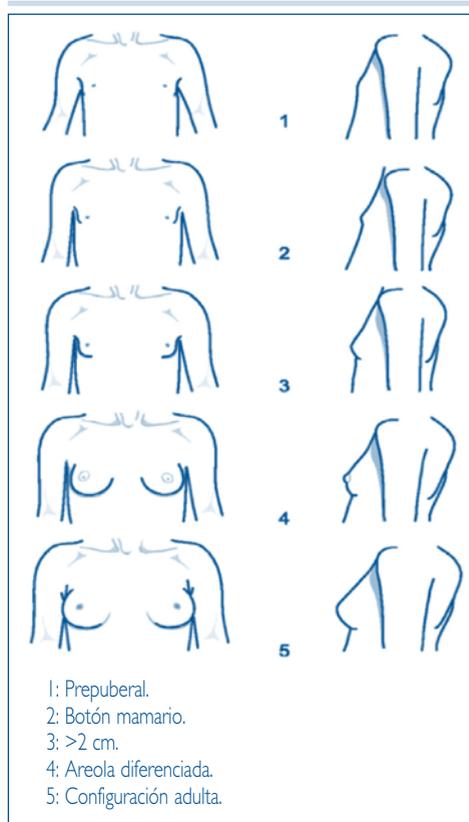
La pubertad es la etapa fisiológica en el desarrollo del ser humano que ocurre entre la infancia y la edad adulta. Su finalidad es alcanzar la función reproductora; durante este período se producen cambios estructurales, físicos, funcionales y psicosociales que determinan el final de la adolescencia.

El adelanto puberal es un tema médico de interés por varios motivos:

- Elevada frecuencia, es el segundo motivo de consulta en Unidades especializadas después de la talla baja;
- Repercusiones sociales y educacionales. Un inesperado adelanto puberal en la mayoría de países desarrollados causa alarma social por las imprevisibles consecuencias para toda la población. Adquirir fertilidad en edades no adecuadas complica la vida de las adolescentes y de sus familias. Abandonar precozmente los estudios ocasiona bajo nivel académico, precariedad laboral, bajos ingresos y limitación socio-cultural;
- Repercusiones económico-sanitarias. La preocupación familiar determina un aumento de las consultas médicas y la existencia de un tratamiento eficaz contribuye a incrementar dicha demanda;
- Los cambios drásticos en el manejo del adelanto puberal en los últimos 40 años. En el tratado clásico de Wilkins (1969) se registra una paciente de 8 años con discreto retraso mental y pubertad precoz, a la que se le practica una gonadectomía para controlar su enfermedad; en la actualidad nos planteamos si es necesario un tratamiento frenador en todas las niñas que presentan adelanto puberal, que puede ser patológico o simplemente un comienzo puberal en los límites bajos de la normalidad.

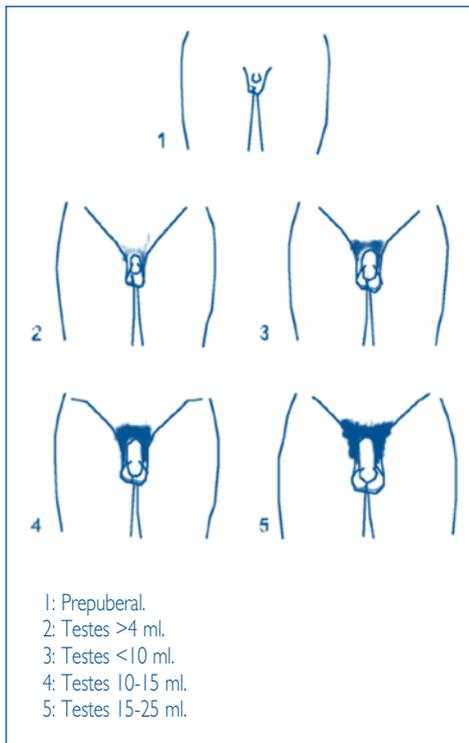
La pubertad se inicia con la aparición de los caracteres sexuales secundarios como primeros signos clínicos de maduración gonadal.¹ Este período del desarrollo humano es muy largo comparado con otras especies y se caracteriza por su amplia variabilidad, como edad de inicio, secuencia y duración, por lo cual es importante conocer las edades en las cuales ocurren los caracteres sexuales secundarios en la pubertad considerada normal, para evitar diagnósticos erróneos y alarmas innecesarias. En las Fig. 1 y 2 se expone la secuencia de los cambios puberales en ambos sexos.

Figura 1. Estadios de Tanner del desarrollo mamario en niñas



Según James Tanner (1969): "Generalizar sobre los fenómenos que ocurren en la pubertad es entrar en contradicción, ya que existe una gran variabilidad entre individuos sanos. Definir los límites de un proceso natural es difícil en ciertas circunstancias y las edades en que aparecen ciertos cambios es mejor interpretarlas como aproximación que como valores absolutos". Estos conceptos son los mismos 40 años más tarde. Así pues los límites de edades en los cuales se considera normal el inicio puberal son conceptos estadísticos que varían en función de los estudios epidemiológicos publicados. Tanner realizó un estudio longitudinal en el año 1969 que incluyó 192 niñas residentes en un orfanato. Realiza las mediciones y anota los cambios madurativos por inspección desde la infancia hasta la talla definitiva. Literalmente escribe que "el 95% de las niñas comienzan la pubertad

Figura 2. Estadios de Tanner en el niño



entre los 8,5 y los 13 años" por lo tanto existe al menos un 2,5% que deben empezar antes y siguen siendo normales.²⁻³

Actualmente en España, utilizamos los datos obtenidos de la fusión de varios estudios realizados en diferentes autonomías y con diferente metodología. En el estudio longitudinal de la Fundación Andrea Prader (Zaragoza, 1982-2002), la edad de inicio del desarrollo mamario es de $10,6 \pm 1,0$ años y la edad promedio de inicio del desarrollo testicular es de $12,3 \pm 1,1$ años; la menarquia se presenta a una edad promedio de $12,7 \pm 0,9$ años.⁴

El estudio longitudinal realizado por Martí-Henneberg en Catalunya muestra que un 12% de las niñas valoradas, presentaba desarrollo mamario entre los 8 y 9 años.⁵ De manera simultánea se han producido otras publicaciones que señalan un avance considerable e inesperado del inicio puberal en niñas en EE.UU. Herman-Guiddens en

1997 lidera un estudio multicéntrico donde exponen las edades de inicio de desarrollo mamario en un grupo de 17 077 escolares con edades comprendidas entre 3 y 12 años (90,4% de raza negra y 9,6% raza blanca). Comprobó que la edad media de aparición de desarrollo mamario era de $8,8 \pm 1,9$ años para las niñas de raza negra y de $9,9 \pm 1,8$ para las niñas de raza blanca, lo cual supone un avance de año y medio en comparación con los límites usados hasta entonces. Aunque el estudio tiene limitaciones metodológicas importantes, los datos aportados han modificado la edad límite de inicio puberal normal en EE.UU. Posteriormente también se publicaron datos en varones, sin detectarse este avance.⁶⁻⁷

En Europa, se ha realizado un estudio comparativo entre poblaciones similares de Dinamarca (Estudio Copenhagen), hallándose un adelanto significativo entre la cohorte del 96 y la del 2006. La edad de inicio puberal en niñas en 1999 era de 10,88 años y en el estudio publicado en 2008 la pubertad se iniciaba a los 9,86 años. Parece ser que la edad de inicio avanza un año en un intervalo de 15 años y la edad de la menarquia sólo se adelanta unos dos meses.⁸⁻⁹

Los cambios puberales son secundarios a la activación de mecanismos neuro-endocrinos muy complejos, liderados por el sistema nervioso central en una cascada de señales, en la cual participan genes y factores de transcripción perfectamente jerarquizados, células gliales, neurotransmisores, sensores periféricos de reserva energética, condicionantes atmosféricos, contaminantes ambientales, etc. Finalmente la hormona liberadora de las gonadotropinas (GnRH) sintetizada en las neuronas próximas al núcleo arcuato del hipotálamo, actuando sobre la parte anterior de la hipófisis, produce la liberación primero de LH nocturna y después de FSH, posteriormente estos picos aparecen también durante el día. La gónada responde produciendo los esteroides sexuales que son los responsables de todos los cambios físicos, incluyendo la maduración de las epífisis y la finalización del crecimiento longitudinal.¹⁰

PUBERTAD PRECOZ CENTRAL (PPC)

La pubertad precoz (PP) se define como la aparición de caracteres sexuales secundarios 2 DE antes de las

edades de referencia para una población determinada. Concretamente antes de los 8 años en la niña y antes de los 9 años en el niño. Entre pubertad normal y pubertad precoz, se encuentra una población con riesgo intermedio que correspondería al concepto de pubertad adelantada.

La PP es 10 veces más frecuente en niñas que en niños. Es completa o central (PPC) cuando ocurre por activación del eje fisiológico descrito; se considera que la PP es periférica cuando los caracteres sexuales aparecen por aumento de la actividad de los esteroides sexuales sin intervención del eje. Algunos autores hablan de PP incompleta para referirse a la aparición aislada de vello pubiano ó de mamas sin otros signos de pubertad. En la Fig. 3 se recoge un esquema diagnóstico.

La PP se puede manifestar a cualquier edad, pero el 60% de las niñas inicia el desarrollo puberal entre los 6 y los 8 años, lo cual nos indica que estamos ante dos grupos patológicos muy diferenciados, antes y después de los 6 años. En un estudio belga sobre 145 pacientes con PPC, el 7% eran varones y el resto niñas. En niñas hay un porcentaje variable que oscila entre un 70% y un 33%, en las que no se encuentra la causa responsable y hablamos de PPC idiopática. En niños la situación es opuesta, ya que en la gran mayoría de casos la PPC es secundaria a procesos orgánicos.¹¹

Estudios moleculares recientes de grupos familiares con adelanto puberal, han demostrado que un 27% de las PPC son de origen genético. Algunas formas se transmiten con carácter autosómico dominante y diferente

Figura 3. Diagnóstico diferencial de los diferentes tipos de pubertad precoz

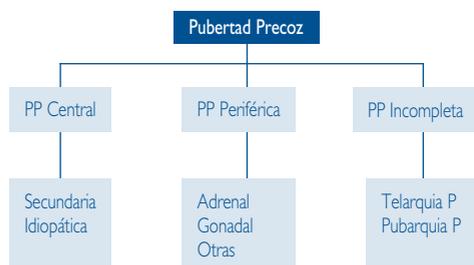


Tabla 1. Etiología de la pubertad precoz central

1. Idiopática (familiar, étnica)
2. Mutaciones genéticas (*KISS1*, *KISS1R*, *MKRN3*)
3. Secundaria
 - Tumores
 - Hamartomas
 - Astrocitomas
 - Gliomas
 - Germinomas
 - Craneofaringioma
 - Malformaciones
 - Quistes aracnoideos
 - Hidrocefalia
 - Displasia septo-óptica
 - Silla turca vacía
 - Otras patologías
 - Secuelas de Infecciones
 - Radiación
 - Traumatismos
 - Neurofibromatosis

penetrancia según el sexo. Las alteraciones genéticas asociadas con PPC son raras, se conocen mutaciones del receptor de la LH (testotoxicosis), mutaciones de la kisspeptina y de su receptor.¹² También se han descrito distintas mutaciones en el gen *MKRN3* (*makorin RING-finger protein 3*) de la zona sometida a "imprinting" del cromosoma 15 (q11q13). En estos pacientes la copia suprimida es de origen materno, por lo cual solo se expresará la mutación si está presente en el alelo paterno. Afecta por igual a ambos sexos y la edad media de presentación es menor en las niñas (5,7 años) que en los niños (8,1 años). Estas diferencias determinan una mayor preocupación familiar cuando acontece en niñas.¹³

Tabla 2. Etiología de la pubertad precoz periférica

- **Gónadal:**
 - Testicular: tumor de células de Leydig
 - Ovárica: tumores de la teca, de la granulosa, quistes autónomos, gonadoblastomas
- **Suprarrenal:** adenoma, carcinoma, hiperplasia suprarrenal congénita
- **Exceso de gonadotrofinas de origen ectópico:** hepatoblastoma, teratomas, gonadoblastomas, coriocarcinomas
- **Alteraciones genéticas del receptor:** testotoxicosis, Sd. McCune Albright.
- **Exógena:** iatrogénica, disruptores endocrinos.

Las distintas etiologías y su diferente gravedad se recogen en las Tablas 1 y 2. En un estudio multicéntrico realizado en nuestro país se expone que la incidencia de PPC en niñas se encuentra entre 1/5000 a 1/10 000 y en niños es de 1/20 000. Las niñas adoptadas de países en vías de desarrollo tienen un riesgo 20 veces más alto que las niñas que emigran con toda su familia.¹⁴ Otros factores de riesgo para desarrollar una PPC serían la existencia de sobrepeso/obesidad, y la existencia de enfermedades previas que se acompañan de avance de la pubertad.

En la última década se ha prestado mayor atención a los disruptores endocrinos ambientales. Son sustancias químicas, tanto naturales como sintéticas, capaces de alterar la homeostasis hormonal por múltiples mecanismos; por ejemplo, aumentando la actividad del receptor de los estrógenos, bloqueando dicha actividad, actuando directamente sobre sistemas neuroendocrinos cerebrales, modificaciones epigenéticas, etc. Su importancia radica en que son capaces de alterar la función reproductora y trascender a la siguiente generación. Se presta especial atención a la utilización de fórmulas infantiles obtenidas de la soja.^{15,16} Se conocen casi 800 productos químicos capaces de comportarse como ciertas hormonas y activar o bloquear diferentes funciones. La dificultad para valorar el efecto nocivo de estas sustancias es que son activas ya en periodo fetal y tienen un largo tiempo de latencia. Además, presentan sinergias con otros contaminantes y su actividad puede ser potenciada por la acción de ciertos componentes de la flora intestinal.¹⁷

PUBERTAD ADELANTADA EN NIÑAS

La pubertad adelantada en niñas se define como la aparición de signos de pubertad entre los 8 y los 9 años. Es una entidad muy frecuente (10-12 % de las niñas), y constituye un motivo de consulta frecuente en la práctica clínica diaria. En un estudio longitudinal realizado en el Hospital de Terrassa en niñas con pubertad adelantada no tratadas, la edad de la menarquia se sitúa como promedio en 11,3 años y el tiempo invertido entre el inicio de la mama y la menarquia fue de 2,9 años, datos en concordancia con los resultados publicados previamente por Martí-Henneberg.⁵ Aunque la mayoría de las

niñas tuvieron una talla final superior a la talla media parental (TMP), un porcentaje de estas pacientes no llegaron a la talla diana.

Posteriormente, se ha demostrado que el bajo peso al nacer seguido de recuperación postnatal rápida y marcada en niñas es un factor de riesgo para desarrollar una pubertad adelantada rápidamente progresiva con menoscabo de la talla final. Algunas de estas pacientes desarrollan pubarquia precoz en una fase previa, siguiendo después con el patrón de pubertad rápida (ver detalles sobre la entidad en la siguiente sección), con menarquia un año antes que en la población de referencia y pérdida de 4-5 cm en la talla final.^{18,19} Actualmente están en marcha diferentes estudios que exploran los beneficios del tratamiento preventivo con metformina sobre el avance puberal, la composición corporal, y el patrón endocrino-metabólico en niñas de riesgo. Los resultados preliminares permiten afirmar que la metformina normaliza la edad de la menarquia y que además previene el desarrollo de hiperandrogenismo ovárico en la adolescencia.^{20,21} Un estudio piloto demuestra que la metformina (versus placebo) es capaz de reducir el incremento de grasa visceral en pacientes prepuberales de ambos sexos con antecedente de bajo peso al nacer seguido de sobrepeso.²²

PUBARQUIA PREMATURA

Clásicamente valorada como una forma incompleta de la pubertad normal, en la actualidad debe ser considerada una entidad clínica diferente e incluida en el capítulo de hiperandrogenismo prepuberal. Se define como la aparición de vello pubiano antes de los 8 años en la niña y antes de los 9 años en el niño; en algunas ocasiones se puede acompañar de axilarquia, acné, seborrea facial y de cuero cabelludo y aumento del olor corporal. El vello pubiano se limita a la parte interna de los labios en la niña y al escroto en los niños, raramente invade el pubis. No se acompaña de hipertrofia de clítoris, ni de otros signos de virilización.

La pubarquia prematura se acompaña en general de aceleración de la maduración ósea en grado variable y

de un aumento de la velocidad de crecimiento en relación con la edad cronológica; la evolución puberal y talla final dependen en gran parte del peso al nacimiento, como se ha comentado anteriormente. En niñas con antecedentes de bajo peso al nacimiento y recuperación posterior rápida y marcada de talla y, sobre todo, de peso se considera precursor del síndrome metabólico en la edad adulta. El seguimiento postpuberal de estas niñas ha demostrado una incidencia elevada de hiperandrogenismo ovárico tras un intervalo libre de dos a tres años post-menarquia.²³

TELARQUIA PREMATURA

Se define como la aparición de desarrollo mamario sin otros signos de pubertad antes de los 8 años en la niña. La mayoría de ellas se presentan entre los 6 y los 24 meses de vida. El tejido mamario desaparece entre el segundo y el tercer año de vida en un 95% de los casos y solo en el resto permanece. Esta es la forma clásica pero se han descrito otras variantes en las cuales puede haber aceleración del crecimiento y avance en la maduración ósea. En pocas ocasiones es complicado diferenciar una telarquia aislada de una PPC y en estos casos está indicado realizar un test de estimulación con GnRH, el cual muestra una respuesta preferente de FSH en el caso de telarquia aislada.²⁴

CASO CLÍNICO

Niña de 7 años que inicia desarrollo mamario a los 6,5 años.

Antecedentes familiares: primera hija de una pareja sana, de origen caucásico. Talla del padre: 173 cm (-0,2 DE); talla de la madre 162 cm (-0,1 DE); TMP: 161 cm. Menarquia materna a los 11 años. Dos hermanos varones de 10 y 12 años. El mayor inicia pubertad a los 9 años.

Antecedentes personales: gestación no complicada; parto a las 40 semanas, PN: 3,2 Kg; longitud: 49 cm. Apgar 9-10.

Exploración: talla: 130 cm (P75); peso: 31 kg (P75), índice de masa corporal (IMC): 18,3 kg/m² (+1,8 DE). Estadio puberal: S2 P1 A1.

La gráfica de crecimiento muestra una velocidad discretamente acelerada, que ha pasado del percentil 50 al 75 con incremento ponderal adecuado. Edad estatural (EE): 8,6 años. Este valor se obtiene llevando la talla de la paciente al P50 y viendo a que edad corresponde; lo habitual es que sea superior a la edad cronológica (EC) y similar a la edad ósea (EO).

Exámenes complementarios: EO: 8 años y 6 meses. Relación EO/EE: 1. Pronóstico de talla final (método de Bayley-Pinneau): 160,0 cm, adecuada a la TMP.

Ecografía pélvica: longitud uterina: 40 mm, endometrio no visible. Volumen ovárico: OD de 2,7 mL; OI de 2,8 mL.

La sospecha diagnóstica es de PPC familiar, genética, que afecta por igual a niños y niñas. En esta paciente no hay factores de riesgo neonatales ni postnatales (ausencia de bajo peso al nacimiento, ausencia de obesidad o sobrepeso y ausencia de pubarquia prematura).

A nivel práctico interesa establecer la relación EO/EE; cuando es superior a 1 indica aceleración de la progresión. Se debe establecer el ritmo de progresión de los signos puberales^{25,26} y el pronóstico de talla final mediante el método de Bayley-Pinneau para maduradoras avanzadas y compararlo con la talla media de la población de referencia y con la TMP.

Las determinaciones hormonales van encaminadas a demostrar la activación del eje hipotálamo-hipófisis-gónada (H-H-G). Existen dos formas de hacerlo: mediante el test de luforan (con GnRH nativa) o mediante el test de leuprolide (con un agonista de GnRH, con una potencia muy superior). El único criterio mayor es confirmar la activación del eje, para lo cual deben responder las gonadotropinas hasta un valor adecuado al método y a la técnica de determinación.²⁵ El test de leuprolide ofrece la ventaja de poder determinar también las concentraciones de estradiol/testosterona post-estimulación.

En general, se considera activado el eje mencionado cuando la LH responde hasta un valor de 5 mU/mL en el niño y de entre 5-7 mU/mL en la niña. Las determinaciones basales de estradiol y de testosterona no tienen ninguna utilidad en el diagnóstico de la PPC.

Se aconseja realizar una RM hipofisaria en todos los varones con PPC, y en niñas menores de 6 años. Sin embargo, datos recientes aconsejan extender la realización de la RM hasta los 8 años, ya que se han reportado hallazgos patológicos en casi el 7% de estas pacientes.²⁷

Con los datos clínicos, madurativos y hormonales se establece el grado de progresión. Cuando los datos no son concluyentes se debe establecer un período de observación clínica de 3-6 meses. En los niños es probable que la PPC sea secundaria a una patología importante y hasta en el 11% de niñas de 7 a 8 años se encuentra patología, por lo cual los estudios adecuados para cada edad deben individualizarse.²⁸

Otros exámenes complementarios están supeditados a demostrar etiologías menos frecuentes como son: fuentes ectópicas de GnRH, hiperplasia suprarrenal congénita, hipotiroidismo, síndrome de Mac-Cune Algright, etc.

En esta paciente, no estaría indicada la frenación de la pubertad con agonistas de GnRH (ver siguiente sección).

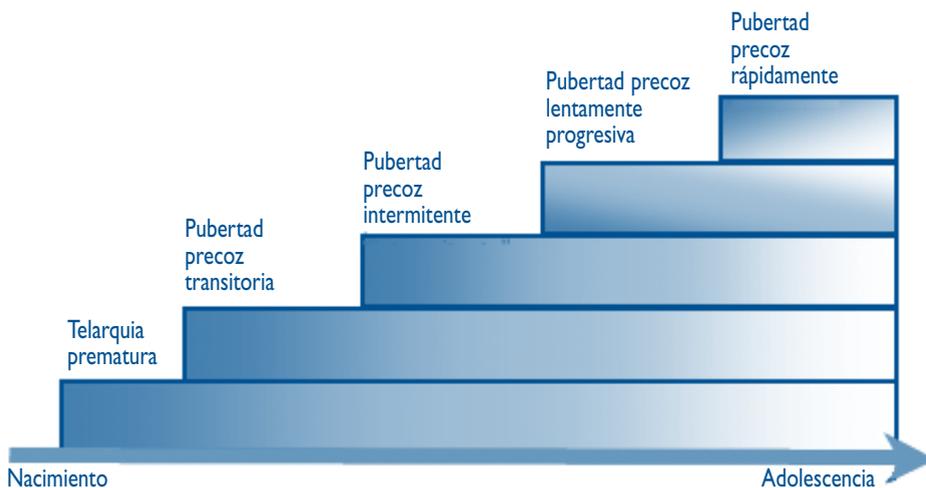
Las diferentes formas de progresión puberal se esquematizan en la Fig. 4.

TRATAMIENTO

EL adelanto puberal debe ser valorado siguiendo el algoritmo de la Fig. 3.

Con los datos clínicos debemos considerar en primer lugar si se trata de una pubertad adelantada como variante normal de la maduración puberal y en estas situaciones basta una explicación correcta de la secuencia esperada y tranquilizar a la familia. En segundo lugar, debemos establecer si es una PPC central o periférica, para lo cual es preciso demostrar la existencia de una activación del eje H-H-G. En tercer lugar, es preciso establecer la etiología, y si existe una causa, realizar tratamiento etiológico. Cuando no es posible encontrar la causa, se trata de una forma idiopática y disponemos de un tratamiento específico, que son los agonistas de GnRH.

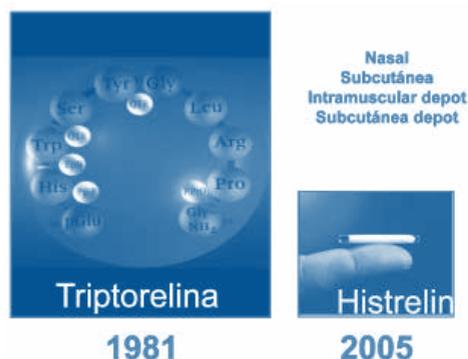
Figura 4. Grados de progresión de la pubertad



Estos fármacos se obtienen modificando la estructura de la hormona nativa, cambiando aminoácidos de su molécula. Actúan suprimiendo la secreción episódica de gonadotropinas mediante la saturación y el bloqueo de los receptores hipofisarios de GnRH. Los agonistas producen la ocupación continua de los receptores por sus niveles más altos y mantenidos, su mayor afinidad por el receptor y su mayor resistencia a la degradación.²⁹ Disponemos de ocho tipos diferentes de agonistas; los más utilizados son el leuprolide en EE.UU. y la triptorelina en Europa. Inicialmente se administraban por vía subcutánea, posteriormente por vía intranasal y actualmente son intramusculares. Utilizamos las fórmulas de liberación prolongada con duración de uno a doce meses. Los agonistas de duración anual son de implantación subcutánea (Fig. 5).

Los efectos secundarios son escasos: reacciones locales, aumento de la grasa corporal si previamente ya existía sobrepeso, disminución transitoria de la densidad mineral ósea y, ocasionalmente, cefaleas.³⁰⁻³³ Al comprobar que durante el tratamiento se producía una reducción de la velocidad de crecimiento, se han realizado ensayos clínicos asociando hormona de crecimiento; los resultados son variables dependiendo del tipo de PPC, de la edad de inicio y de la talla diana. Actualmente la asociación de hormona de crecimiento al tratamiento con agonistas sólo se mantiene en ensayos clínicos.³⁴

Figura 5. Tipos de agonistas de GnRH



El *tratamiento con agonistas de GnRH* estaría indicado en:

- PPC idiopática rápidamente progresiva, especialmente con edades inferiores a 6 años.
- PPC secundarias.
- PPC idiopática con grave discrepancia entre la edad mental y la edad puberal, o en pacientes con importante repercusión psicológica.

El tratamiento se debe iniciar al diagnóstico y la dificultad es conocer el mejor momento para suspenderlo. Las edades límite para retirarlo son controvertidas en función de la etiología y del grado de maduración al diagnóstico. En general, se debe suspender el tratamiento a una edad adecuada para que la pubertad progrese, teniendo en cuenta la secuencia puberal de la población de referencia. El tratamiento con agonistas se puede retirar a una EO de 12 años en la niña y de 13 años en el niño.

El tratamiento frenador es eficaz en mantener el potencial genético de crecimiento, la talla final, ésta se encuentra próxima a la TMP, y comparando la talla final con las tallas finales de grupos de chicas no tratadas, la preservación de estatura oscila entre 8 y 12 cm. El eje se recupera de forma rápida y la menarquia se produce entre 9 y 24 meses después de suspender el tratamiento. Las nuevas presentaciones de agonistas de implantación subcutánea han contribuido a reducir las molestias del tratamiento intramuscular.²⁵

Una consecuencia importante de la PPC es una talla final baja; este temor ha sido sobrevalorado y ha desencadenado tratamientos innecesarios.³³ Por lo cual, ante un adelanto puberal hay que plantear: 1) Si la paciente inicia su pubertad en los límites bajos de la normalidad; 2) Si el adelanto puberal es progresivo; 3) Si esta progresión es rápida o lenta. En la Tabla 3 se recogen los datos comparativos de ambas formas de progresión.

Se deben considerar como casos especiales: las niñas adoptadas que proceden de países en vías de desarrollo,

Tabla 3. Diagnóstico diferencial de la pubertad precoz central progresiva y no progresiva en niñas

Criterios	Pubertad precoz central progresiva	Pubertad precoz central no progresiva
Clínicos		
Progresión de estadios	3-6 meses	Estabilidad o regresión
Velocidad de crecimiento	Acelerada >6 cm/año	Normal para la edad
Edad ósea	Avanzada >1 año	Adecuada a la edad cronológica
Pronóstico talla final	Inferior a la talla genética	En el rango de la talla genética
Desarrollo uterino		
Ecografía pélvica	Volumen uterino >2,5 ml o longitud >35 mm	Volumen uterino <2,5 ml o longitud <35 mm
Niveles hormonales		
Estradiol	Elevados/normales	Bajos

Fuente: Jean-Claude Carel, Juliane Léger: Precocious Puberty. N Engl J Med 2008; 358:2366-7²⁵.

la pubertad adelantada en niñas con talla baja y antecedentes de bajo peso al nacer, y por último pubertad adelantada en niñas con sobrepeso/obesidad.

PREVENCIÓN

La prevención del adelanto puberal se debe incluir en la actividad clínica diaria mediante la recomendación de una alimentación saludable en todas las edades, lactancia materna en niños con bajo peso al nacimiento, evitar lactancia artificial con derivados de la soja en estos niños, consejos para evitar exposición a sustancias químicas de uso doméstico, advertir a las familias de los riesgos de una recuperación excesiva de peso y talla en todos los niños y especialmente en niñas adoptadas que provienen de países asiáticos. Finalmente, mejorar las condiciones de salud de las gestantes a nivel mundial sería una de las mejores medidas de prevención primaria del adelanto de la pubertad.

CONSIDERACIONES FINALES

■ El adelanto puberal es un motivo de consulta frecuente, y puede tener repercusiones físicas y psicosociales.

- Los límites de edad normal de inicio puberal se basan en conceptos estadísticos obtenidos de la valoración puberal en grandes poblaciones.
- El adelanto puberal engloba diferentes patologías de gravedad variable.
- Es necesario establecer el grado de pubertad y el ritmo de progresión.
- El tratamiento con agonistas de GnRH es eficaz, selectivo y reversible.
- La pubertad adelantada de evolución lenta en niñas sin factores de riesgo no es subsidiaria de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marcos MV, Ferrer A, Ibáñez L. Pubertad normal. En: Cruz M (ed.). Tratado de Pediatría. 10^a ed. Madrid: Ergon; 2010.p.1079-86.
2. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. Arch Dis Child. 1969; 44:291-303.

3. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child.* 1970; 45:13-23.
4. Ferrández Longás A. Estudio longitudinal de niños españoles normales desde el nacimiento hasta la edad adulta: datos antropométricos, puberales, radiológicos e intelectuales. Zaragoza: Fundación Andrea Prader; 2005.
5. Martí-Henneberg C, Vizmanos B. The duration of puberty in girls is related to the timing of its onset. *J Pediatr.* 1997;131:618-21.
6. 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; 99:505-12.
7. Koplowitz PB, Oberfield SE. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: implications for evaluation and treatment. *Pediatrics.* 1999; 194:936-41.
8. Aksglaede L, Sorensen K, Petersen J H, Skakkebaek NE, Juul A. Recent decline in age at breast development: The Copenhagen Puberty Study. *Pediatrics.* 2009;123:e932-9.
9. Teilmann G, Carsten BP, Jensen TK, Skakkebaek NE, Juul A. Prevalence and incidence of precocious pubertal development in Denmark: an epidemiological study based on national registries. *Pediatrics.* 2005;116:1323-8.
10. Ojeda SR, Dubay C, Lomniczi A, Kaidar G, Matagne V, Sandau US, et al. Gene networks and the neuroendocrine regulation of puberty. *Mol Cell Endocrinol.* 2010; 324: 3-11.
11. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev.* 2003; 24:668-93.
12. Silveira LG, Noel SD, Silveira-Neto AP, Abreu AP, Brito VN, Santos MG, et al. Mutations of the KISS1 gene in disorders of puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95:2276-80.
13. Abreu AP, Dauber A, Macedo DB, Noel SD, Brito VN, Gill JC, et al. Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3. *N Engl J Med.* 2013;368:2467-75.
14. Soriano-Guillén L, Corripio R, Labarta JI, Cañete R, Castro-Feijóo L, Espino R, et al. Central precocious puberty in children living in Spain: incidence, prevalence, and influence of adoption and immigration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95:4305-13.
15. Zung A, Glaser T, Kerem Z, Zadik Z. Breast development in the first 2 years of life: an association with soy-based infant formulas. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 46:191-5.
16. Mendez MA, Anthony MS, Arab L. Soy-based formulae and infant growth and development: a review. *J Nutr.* 2002;132:2127-30.
17. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev.* 2009;30:293-342.
18. Ibáñez L, Ferrer A, Marcos MV, Rodríguez Hierro F, de Zegher F. Early puberty: rapid progression and reduced final height in girls with low birth weight. *Pediatrics.* 2000;106:e72.
19. Ibáñez L, Jiménez R, de Zegher F. Early puberty-menarche after precocious pubarche: relation to prenatal growth. *Pediatrics.* 2006;117:117-21.
20. Ibáñez L, López-Bermejo A, Diaz M, Marcos MV, de Zegher F. Early metformin therapy to delay me-

- narche and augment height in girls with precocious pubarche. *Fertil Steril*. 2011; 95:727-30.
21. Ibáñez L, López-Bermejo A, Díaz M, Marcos MV, de Zegher F. Early metformin therapy (age 8-12 yr) in girls with precocious pubarche to reduce hirsutism, androgen excess and oligomenorrhea in adolescence. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:E1262-7.
 22. Díaz M, Bassols J, López-Bermejo A, de Zegher F, Ibáñez L. Metformin treatment to reduce central adiposity after prenatal growth restraint: a placebo-controlled pilot study in prepubertal children. *Pediatr Diabetes*. 2014 Oct 20. doi: 10.1111/pedi.12220. [Epub ahead of print].
 23. Ibáñez L, DiMartino-Nardi J, Potau N, Saenger P. Premature adrenarche –normal variant or forerunner of adult disease? *Endocr Rev*. 2000;21:671-96.
 24. Zhu SY, Du ML, Huang TT. An analysis of predictive factors for the conversion from premature thelarche into complete central precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008;21:533-8.
 25. Carel JC, Léger J. Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med*. 2008;358:2366-77.
 26. Palmert MR, Malin HV, Boepple PA. Unsustained or slowly progressive puberty in young girls: initial presentation and long-term follow-up of 20 untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84: 415-23.
 27. Mogensen SS, Aksglaede L, Mouritsen A, Sørensen K, Main KM, Gideon P, 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.
 28. Midyett LK, Moore WV, Jacobson JD. Are pubertal changes in girls before age 8 benign? *Pediatrics*. 2003;111:47-51.
 29. Boepple PA, Manfield MJ, Wierman ME, Rudlin CR, Bode HH, et al. Use of a potent, long-acting agonist of gonadotropin-releasing hormone in the treatment of precocious puberty. *Endocrine Reviews*. 1986;7:24-33.
 30. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics*. 2009;123:e752-62.
 31. Heger S, Sippell WG, Partsch CJ. Gonadotropin-releasing hormone analogue treatment for precocious puberty. Twenty years of experience. *Endocr Dev*. 2005;8:94-125.
 32. Fuqua JS. Treatment and outcomes of precocious puberty: an update. *J Clin Endocrin Metab*. 2013; 98:2198-207.
 33. Sørensen K, Mouritsen A, Aksglaede L, Hagen KL, Mogensen SS, Juul A. Recent secular trends in pubertal timing: implications for evaluation and diagnosis of precocious puberty. *Horm Res Paediatr*. 2012; 77:137-45.
 34. van Gool SA, Kamp GA, Visser van Balen, Mul D, Waelkens JJ, Jansen M, et al. Final height outcome after three years of growth hormone and gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in short adolescents with relatively early puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:1402-8.