

Pubertad precoz y variantes de la normalidad

M.^ª José Martínez-Aedo Ollero, Elena Godoy Molina

FEA Pediatría y Áreas Específicas. Hospital Materno Infantil de Málaga. Málaga

Martínez-Aedo Ollero MJ, Godoy Molina E. Pubertad precoz y variantes de la normalidad. *Protoc diagn ter pediatr.* 2019;1:239-52.



RESUMEN

La pubertad precoz es una de las patologías más frecuentes en la consulta de Endocrinología Pediátrica. Para su abordaje, es necesario realizar un diagnóstico diferencial adecuado, distinguir si el origen es central o periférico e identificar a aquellos pacientes con causas secundarias, potencialmente tratables, que se presentan con mayor frecuencia en varones. El tratamiento actual se basa en el tratamiento de la causa, si existe, y en el uso de análogos de la hormona liberadora de la gonatropina. En algunos casos de pubertad precoz central de causa idiopática, su uso puede resultar controvertido; se describe una mejor talla adulta en aquellos pacientes que inician tratamiento antes de los 6 años de edad.

Palabras clave: pubertad; pubertad precoz; niños, análogos GnRH.

Precocious puberty and variants of normality

ABSTRACT

Precocious puberty is one of the most common conditions seen by paediatric endocrinologist. For its approach, it is necessary to perform an adequate differential diagnosis, distinguish whether the origin is central or peripheral and identify those patients with potentially treatable secondary causes; which occurs more frequently in males. The current treatment is based on the treatment of the cause, if it exists, and on the use of GnRH analogues. In those patients with central precocious puberty of idiopathic cause, treatment with GnRH analogues is sometimes controversial; a better adult height is described in those patients who start treatment before six years of age.

Key words: puberty; precocious puberty; children; GnRH analogues.

1. INTRODUCCIÓN

Se define como pubertad precoz (PP) a la aparición de caracteres sexuales secundarios a una edad no fisiológica (2,5 desviaciones estándar [DE] antes de la edad de referencia). En concreto, para población caucásica en países desarrollados, antes de los 8 años en niñas y antes de los 9 en niños. Existe una entidad conocida como pubertad adelantada, que se corresponde con el inicio de desarrollo puberal entre los 8-9 años en niñas y 9-10 años en niños. Se trata de un cuadro que no puede considerarse estrictamente patológico, pero que puede tener repercusiones negativas en la talla final o en las consideraciones sociales, por lo que requiere seguimiento y, en algunos casos, la realización de estudios complementarios si la pubertad es rápidamente progresiva o asocia signos de alarma¹⁻³.

2. ESTADIOS PUBERALES DE TANNER

La pubertad normal se inicia en niñas, habitualmente, con el desarrollo de la mama, y en niños con el aumento de tamaño testicular. El grado de desarrollo puberal se evalúa según los estadios de Tanner⁴.

2.1. Niña

- Estadio I: estadio infantil. No existe desarrollo mamario ni vello a nivel de pubis.
- Estadio II: inicio de la telarquia. Existe botón mamario y se puede palpar un pequeño nódulo. El diámetro de la areola aumenta de tamaño de forma discreta y aparece vello escaso, lacio, principalmente a nivel de los labios mayores.

- Estadio III: aumento de tamaño de la mama y el pezón y aparece un contorno redondeado a nivel lateral. El vello pubiano es más grueso y oscuro y aumenta su cantidad.
- Estadio IV: la areola y el pezón aumentan de tamaño y se forma una pequeña elevación que sobresale del resto de la glándula. El vello pubiano es similar al de la mujer adulta, aunque ocupa una superficie menor.
- Estadio V: estadio adulto. El vello pubiano presenta morfología de triángulo invertido y puede extenderse a la parte superior de los muslos.

2.2. Niño

- Estadio I: estadio infantil. El volumen testicular es menor de 4 cc. No existe vello pubiano.
- Estadio II: el volumen testicular es de al menos 4 cc, la piel del escroto se vuelve más rugosa y adquiere un tono más oscuro. Aparecen los primeros vellos en la base del pene.
- Estadio III: el volumen testicular sigue aumentando y se sitúa en 6-12 cc. Aumenta el tamaño del pene, sobre todo a nivel de longitud. El vello pubiano está conformado por vello más largo y abundante.
- Estadio IV: el volumen testicular alcanza los 12-15 cc. El pene adquiere mayor longitud y aumenta su circunferencia. El glande aumenta de tamaño y el vello pubiano se vuelve más grueso, oscuro y rizado y cubre la mayor parte del área pubiana.

- Estadio V: estadio adulto. El volumen testicular es mayor a 15 cc; el vello pubiano se extiende a la cara superior e interna de los muslos y a la línea alba.

3. VARIANTES DEL DESARROLLO PUBERAL

Existen diferentes formas clínicas que pueden enmarcarse en el diagnóstico de pubertad precoz y el abordaje diagnóstico y terapéutico es diferente en cada una de ellas. Sin embargo, no todas las formas clínicas sugestivas de PP son patológicas; existen variantes de la normalidad que pueden permanecer estables e incluso regresar con desarrollo puberal posterior normal o, por el contrario, progresar hacia alguna de las formas de PP verdadera⁴⁻⁸.

3.1. Telarquia precoz aislada

- **Definición:** desarrollo mamario en niñas menores de 8 años, sin otros signos de pubertad.
- **Evolución:** suele aparecer antes de los 4 años; más frecuentemente entre los 6-24 meses de vida. Una tercera parte regresa espontáneamente, la mitad permanece igual y un 10% evoluciona hacia una PP verdadera.
- **Etiología:** no se conoce con certeza, pero se han implicado varios mecanismos para explicar este desarrollo mamario precoz (hipersensibilidad estrogénica, quistes ováricos funcionantes recurrentes, contaminación estrogénica alimenticia, activación transitoria del eje hipotálamo-hipofisario-ovárico con producción excesiva de hormona foliculoestimulante (FSH) o producción suprarrenal exagerada de precursores estrogénicos).

- **Diagnóstico:** es clínico. La velocidad de crecimiento es normal y la edad ósea no está avanzada. Las gonadotropinas y el test de LH-RH son prepuberales. En la ecografía pelviana se puede encontrar algún quiste de ovario que fluctúa con la evolución clínica de la telarquia; el tamaño del útero es prepuberal, sin señales de endometrio. La citología vaginal puede arrojar indicios de impregnación estrogénica esporádica.
- **Actuación:** deben ser revisadas periódicamente por el riesgo de evolucionar hacia PP verdadera. Existen variantes en las que puede apreciarse aceleración del crecimiento y avance en la maduración ósea; en estos casos, se determinarán los niveles séricos de estrógenos, se realizará el test de LH-RH y se completará el estudio con una ecografía pélvica. La ecografía mamaria servirá para diferenciarla de la adipomastia en casos dudosos y es de obligada realización en los casos de telarquia asimétrica y progresiva.

3.2. Pubarquia precoz aislada

- **Definición:** aparición de vello sexual púbico, sin otros signos de pubertad ni virilización, antes de los 8 años en las niñas y de 9 en los niños. A veces se acompaña de axilarquia, acné leve, seborrea facial y del cuero cabelludo y olor corporal apocrino.
- **Etiología/evolución:**
 - **Adrenarquia precoz:** causa más frecuente de pubarquia precoz secundaria a la maduración precoz de la zona reticular adrenal. Evoluciona lentamente, la velocidad de crecimiento está moderadamente acelerada, la ecografía pelviana

es prepuberal en las niñas y, en los niños, los testes son menores de 4 cc, la edad ósea (EO) y la dehidroepiandrosterona (DHEAs) son normales para el estadio de Tanner. La pubertad verdadera se inicia a una edad normal.

– **Adrenergia exagerada:** podría ser el primer signo del hiperandrogenismo funcional suprarrenal. Tiene una EO adelantada, los niveles séricos de testosterona y androstendiona están en rango de adultos y hay hiperrespuesta de 17-OH-pregnenolona en el test de hormona adrenocorticotropa (ACTH). Algunas niñas pueden desarrollar insulinorresistencia y síndrome de ovario poliquístico (SOPQ) después de la menarquia.

– **Pubarquia prematura idiopática:** los niveles de andrógenos y la respuesta a la ACTH son normales. Refleja una hipersensibilidad pilosebácea a niveles de andrógenos normales, y pueden desarrollar en el futuro un hirsutismo idiopático.

– **Formas no clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC):** tanto el déficit de 21-OH-asa como el de 11-OH-asa y de 3-b-HED pueden tener, como único signo, una pubarquia precoz (ver capítulo correspondiente).

– **Enfermedades virilizantes:** HSC y tumores virilizantes de ovario o suprarrenales. Son signos de sospecha una rápida progresión del vello, acné quístico, velocidad de crecimiento acelerada, incremento en la musculatura, voz grave, clitoromegalia o crecimiento exagerado del pene en el niño y signos cushingoides.

– **Tratamientos médicos:** esteroides tópicos (en dermatitis del pañal) y gonadotropinas (en criptorquidia).

– **PP verdadera.**

- **Diagnóstico/actuación:** se realizará un estudio de EO en todos los casos. Si es normal, la pubarquia es leve y lentamente progresiva; se reevaluará en 6 meses con una nueva determinación de EO. Si, por el contrario, la EO está adelantada con una predicción de talla menor a la diana, se determinarán los niveles sanguíneos de andrógenos y la respuesta a la ACTH exógena. Si hay otros signos de virilización se completará el estudio con ecografía o tomografía axial computarizada (TAC) abdominal y test de frenación con dexametasona. El tratamiento es, si llegara a detectarse, el de la enfermedad de base. Es conveniente vigilar, durante la pubertad verdadera, el desarrollo de SOPQ, diabetes *mellitus* (DM) tipo 2 y síndrome metabólico, en especial en aquellas niñas que nacieron pequeñas para su edad gestacional.

3.3. Menarquia precoz aislada

- **Definición:** entidad rara en la que niñas de entre 1 y 9 años presentan sangrado vaginal cíclico sin otros signos puberales.

- **Evolución:** las menstruaciones pueden recurrir entre 1 y 6 años, iniciándose la verdadera pubertad a una edad normal.

- **Etiología:** similar a la telarquia precoz aislada.

- **Diagnóstico:** por exclusión de otras causas más frecuentes de sangrado vaginal

(infecciones, cuerpos extraños, tumores), síndrome de McCune-Albright (SMCA), uso o exposición a estrógenos exógenos, hipotiroidismo. Se realizará ecografía pélvica y estudio de edad ósea y se valorará de forma individualizada la necesidad de realizar un test LH-RH y nivel sérico de estradiol.

- **Actuación:** informar y tranquilizar a padres y paciente. Vigilancia periódica para descartar progresión a PP verdadera.

4. CLASIFICACIÓN

Los casos de pubertad precoz pueden diferenciarse entre aquellos dependientes de la hormona liberadora de la gonatropina (GnRH) y aquellos independientes de esta. Podemos encontrar los siguientes tipos⁶:

- PP central (PPC): por activación prematura de la GnRH.
- PP periférica: mediada por la secreción autónoma de esteroides sexuales.
- PP combinada: si la maduración del eje hipotálamo-hipofisario se produce tras el estímulo de una causa periférica.

5. ETIOLOGÍA

La incidencia de PP se estima en 1/5000-1/10 000 sujetos; es más frecuente en mujeres, con relación mujeres:varones de 20:1. Diversos procesos pueden cursar con PPC, como neurofibromatosis tipo 1, infecciones y tumores del sistema nervioso central (SNC). La irradiación intracraneal y otras lesiones orgánicas pueden

también alterar los ritmos neuronales que inhiben el generador de pulsos GnRH y ocasionar PPC (**Tabla 1**). La adopción internacional se ha descrito como factor de riesgo de desarrollo de PPC; el motivo aún no está claramente definido y se deben contemplar la posibilidad de errores en la fecha de nacimiento y potencial genético desconocido. A su vez, se baraja que las mejoras nutricionales tras la adopción con un aumento en la cantidad del tejido graso pueden actuar como activador de los sistemas endocrinos que regulan la pubertad⁸⁻¹⁰.

5.1. Etiología de la pubertad precoz central en niñas

La PP es una entidad predominantemente femenina, de ella el 98% de los casos corresponde a PPC; la mayoría de causa idiopática. Una activación prematura del GnRH puede ser inducida por tumores u otros factores dependientes del

Tabla 1. Causas de pubertad precoz central en ambos sexos

Idiopática
Afectación del sistema nervioso central
Tumor: hamartoma hipotalámico, astrocitoma, pinealoma, ependimoma, craneofaringioma, microadenoma pituitario
Hidrocefalia ± mielomeningocele
Parálisis cerebral
Neurofibromatosis tipo 1, esclerosis tuberosa, síndrome de Sturge-Weber
Agnesia del cuerpo calloso
Hipotiroidismo (síndrome de Van Wyk-Grumbach)
Mutaciones activadoras de la secreción kisspeptina o activadoras del receptor
Otros: infección del sistema nervioso central, encefalitis, encefalocele, hemorragia intracraneal, malformaciones vasculares del sistema nervioso central, silla turca vacía, displasia septo-óptica, quiste aracnoideo, enfermedades de depósito, traumatismo craneoencefálico, radioterapia

SNC o bien por factores no identificables (PPC idiopática). El desarrollo de la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética nuclear (RMN) ha facilitado el diagnóstico diferencial entre PPC idiopática y neurogénica (Tabla 1). La incidencia de PPC idiopática es variable; en algunas series se estima que cerca del 90% de los casos de PPC en niñas son de origen idiopático. La frecuencia de PPC neurogénica tiende a ser mayor en niñas menores de 4 años, mientras que la frecuencia de PPC idiopática aumenta entre los 7-8 años (aunque también se describen casos de PPC neurogénica en edades tardías). Las lesiones del SNC pueden haber sido diagnosticadas previamente o ser la PP el primer síntoma de esta, como ocurre con el hamartoma hipotalámico de evolución lenta. Se han descrito casos de PPC familiar relacionadas con mutaciones en el gen *MKRN3* o el *DLK1*, entre otros^{11,12}.

5.2. Etiología de pubertad precoz central en niños

A diferencia de las niñas los varones con PPC suelen tener afectación del SNC. En estos casos, la incidencia de PP neurogénica varía entre el 40-94%, según diferentes autores. De los tumores que causan PP central en niños, el hamartoma hipotalámico es el más común y, en estos casos, tiende a presentarse en edades más precoces que el resto de las etiologías. El hamartoma se comporta como un generador ectópico de pulsos de LH-RH independiente de los mecanismos inhibitorios normales del SNC. Se diagnostican mejor mediante RMN y en la mayoría de los casos son de crecimiento lento e incluso pueden no crecer siendo compatibles con una vida normal. Se asocian a una hiperrespuesta de hormona luteinizante (LH) al test de estimulación con LH-RH, así como a una edad ósea avanzada al comienzo del cuadro.

5.3. Etiología de pubertad precoz periférica

Se debe a la producción de esteroides sexuales a nivel suprarrenal o gonadal. En raras ocasiones puede deberse a producción tumoral ectópica de sustancias con actividad gonadotropínica. Estos tumores son muy raros y de alto grado de malignidad: solo se asocian a PP en varones. El síndrome de McCune-Albright y la PP familiar en varones o testotoxicosis son también dos formas bien caracterizadas de PP periférica. En niñas, la PP de origen ovárico es mucho más rara, y supone el 2% de los casos de PP. El tumor ovárico que con más frecuencia presenta PP es el derivado de células de la granulosa y de la teca, otros como el teratoma, el luteoma o el disgerminoma, son mucho más raros. Las causas más frecuentes por sexo pueden verse en la Tabla 2.

6. DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO Y POR IMAGEN

Ante signos de desarrollo puberal precoz, la determinación de edad ósea nos servirá de guía dentro del proceso diagnóstico. En pubertades

Tabla 2. Causas de pubertad precoz periférica

A. Causas suprarrenales	Tumores virilizantes o feminizantes Hiperplasia adrenal congénita
B. Causas testiculares	Tumores de células de Leydig Testotoxicosis
C. Causas ováricas	Hiperfunción ovárica aislada Tumores de células de la granulosa juvenil Tumores de célula teca-granulosa
D. Otros	Tumores secretores de gonadotropina coriónica (HCG) Síndrome de McCune Albright Síndrome de Peutz-Jegher Administración de esteroides exógenos

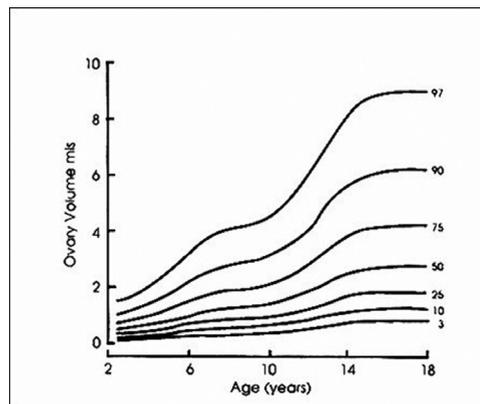
precoces verdaderas, la edad ósea suele acelerarse por encima de 2 DE a la cronológica. Cabe destacar dos excepciones a esta regla: cuando la PP mediada por gonadotrofinas se asocia a un déficit de GH, pudiendo la edad ósea en ese caso ser muy variable y cuando se asocia a un hipotiroidismo, que cursa con edad ósea retrasada. El siguiente paso es valorar el desarrollo gonadal para encuadrar el cuadro como PPC o PPP¹³⁻¹⁵:

1. En el varón, la exploración directa de los testes revelará un desarrollo simétrico en el caso de PPC, mientras que algunas causas de PP periférica, como un tumor testicular secretor de testosterona o de β -hCG o un resto suprarrenal hiperplásico peritesticular (en el curso de una HSC no tratada); cursan con un desarrollo testicular asimétrico. Una mala correlación entre el desarrollo testicular y el genital, o entre el primero y los niveles de testosterona, deben alertar sobre la posibilidad de una secreción ectópica de β -hCG capaz de hacer crecer los testes parcialmente (en general a menos de 8 cc); pero con una marcada activación de las células de Leydig secretoras de testosterona. Estudios ecográficos o con RNM descartarán o confirmarán estos supuestos.
2. En el sexo femenino, la exploración gonadal no es directa; sino a través de la ecografía, capaz de determinar la longitud del cuerpo uterino (>3 cm en fase puberal) y la relación cuerpo:cuello uterinos, que aumenta con la pubertad (aproximadamente de 1:1 a 2:1). Los cambios en el volumen ovárico durante la pubertad han sido objeto de diversos estudios (Figura 1), encontrándose correlación entre volúmenes mayores de 4-4,5 cc³ y pubertad clínicamente observable. La existencia de microquistes (diámetro <9 mm)

ováricos no es específica de cambio puberal y se encuentra en el 53% de las niñas pre-púberes normales y en el 63% de las pubertades precoces. Sin embargo, los quistes de mayor tamaño, con asimetrías asociadas en el volumen ovárico, son muy sugestivos de PP periférica (quistes autónomos, síndrome de McCune Albright...) ¹⁶⁻¹⁸. En ocasiones, la telarquia en niñas obesas puede confundirse con una mera adipomastia, en estos casos la ecografía mamaria puede sacarnos de dudas al distinguir grasa de tejido glandular. Esta prueba también resulta muy útil en casos de franca y sostenida asimetría mamaria para descartar tumores de mama como causa de esta.

3. Estudios de laboratorio: en ambos sexos pueden solicitarse niveles basales de gonadotrofinas y de esteroides sexuales. Si se encuentran elevados, aportan información valiosa; pero si se encuentran en rango normal no descartan el diagnóstico. En el caso de varones y en casos de adrenarquia precoz en el sexo femenino, es necesario añadir los andrógenos suprarrenales del estudio. En

Figura 1. Distribución percentilada por edades del volumen ovárico en población sana¹⁶



niños los niveles de β -hCG son de utilidad como marcador tumoral en aquellos casos de PP periférica con un tamaño testicular que no se corresponde con el nivel de desarrollo puberal sin que se objetive una causa a nivel testicular ni suprarrenal. Los tumores gonadales secretores de β -hCG ocasionan asimetría testicular. En todos los casos, debe solicitarse estudio tiroideo y descartarse la presencia de hipotiroidismo. La medición de las gonadotropinas tras estímulo con GnRH puede confirmar la activación del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal (elevación de la ratio LH/FSH por encima de 0,6 en la niña y de 3,6 en el varón). Es importante reseñar que el hecho de que dicho estímulo no produzca los citados cambios en las gonadotropinas propios de pubertad no excluye esta, ya que, en los primeros meses de desarrollo puberal, la activación del eje es progresiva y oscilante. Con el desarrollo de nuevas técnicas analíticas como la inmunoquimioluminiscencia, capaces de detectar niveles hormonales más bajos, se ha contemplado la posibilidad de usar los niveles basales de LH para descartar la PPC sin necesidad de realizar un test de estímulo. De esta manera, niveles de LH basales $\leq 0,2$ IU/l (sin datos de PP periférica y sin progresión del estado puberal en los siguientes 6 meses); permitirían descartar el desarrollo de PP sin necesidad de realizar test de estímulo. Por otro lado, niveles LH basales $\geq 0,3$ IU/l deben alertarnos sobre el riesgo de progresión de la pubertad y su origen central, sin ser necesaria la realización de un test de estímulo para su confirmación. Sin embargo, las evidencias actuales no permiten realizar una recomendación generalizada en este sentido²⁰.

4. A nivel de estudios de imagen, ya se ha comentado la necesidad de evaluar la edad

ósea y la valoración gonadal mediante ecografía. Así mismo, la ecografía abdominal será necesaria para el estudio del área suprarrenal y descartar la presencia de tumores no solo a dicho nivel sino también a nivel hepático (tumores secretores β -hCG). En todos los casos de PPC debe realizarse una RM craneal²¹.

5. En el caso del síndrome de McCune-Albright, una gammagrafía con Tc^{99} es más sensible e inocua que la serie ósea tradicional para diagnosticar, de modo más precoz, la displasia fibrosa poliostótica característica de esta entidad²².

En la **Figura 2** se muestra un algoritmo para el manejo diagnóstico de la pubertad precoz y sus variantes.

7. TRATAMIENTO

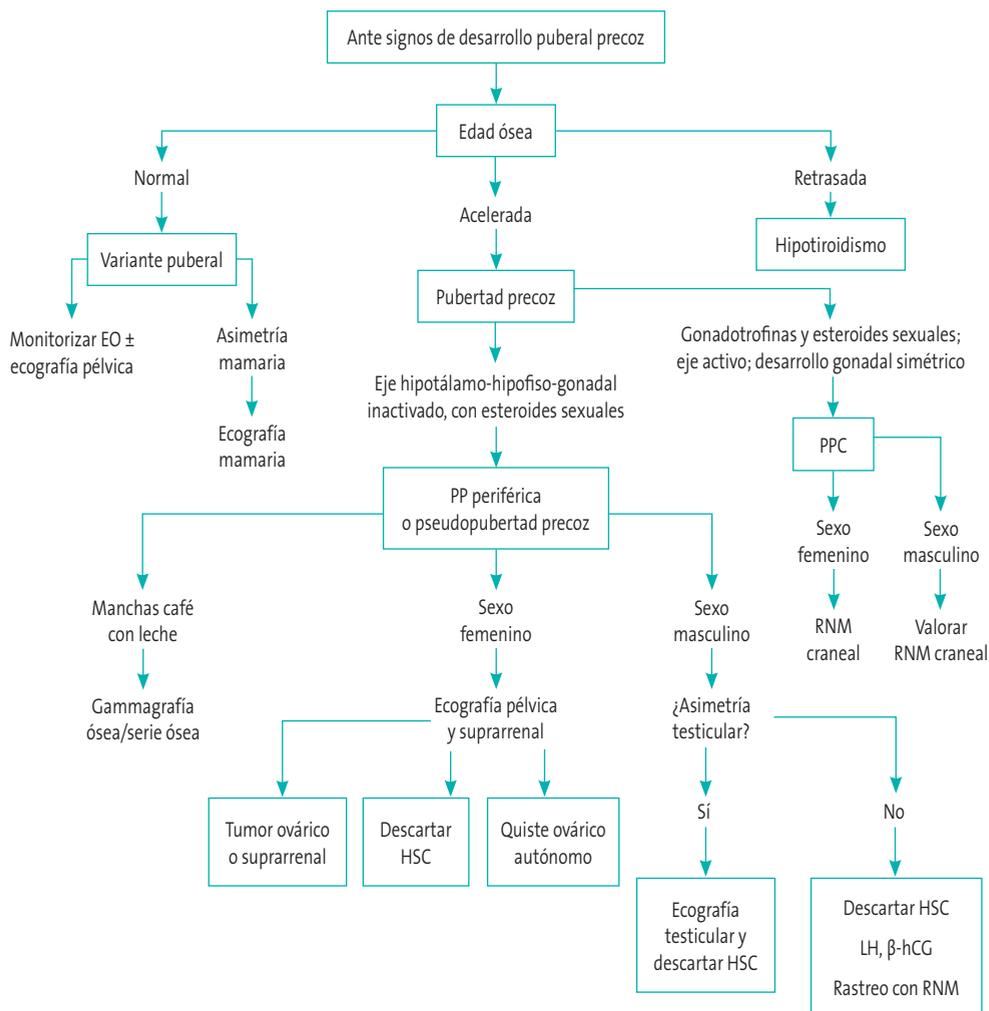
La indicación de tratamiento específico (cirugía, corticoides, LT4...) será más sencilla en PPC con causa secundaria y en PP periférica. En los casos de PPC, el tratamiento debe estar encaminado a solucionar la causa que provoca la maduración precoz del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal. Por tanto, establecer la etiología debe ser prioritario en todos los pacientes. Existen causas, como la presencia de un hamartoma hipotalámico, que pueden no ser subsidiarias de cirugía y precisarán, por tanto, tratamiento médico. Los casos de PPC idiopática incluyen un grupo heterogéneo de pacientes que difieren en la edad de inicio y diagnóstico, grado de avance en la talla y maduración ósea, factores genéticos, geográficos y psicosociales por lo que alcanzar un consenso claro para indicar un tratamiento en estos casos no es fácil, lo

que ha determinado que los resultados a nivel de talla final sean muy variables²³⁻²⁵.

Desde el año 1981 se utilizan los análogos de la GnRH para el tratamiento de la PPC idiopática. Tienen un efecto estimulador sobre la se-

creción de gonadotrofinas cuando se utilizan de forma aguda y un efecto inhibitor cuando se usan de forma crónica (efecto Knobill) produciéndose una desensibilización de la hipófisis, así la liberación de gonadotrofinas se reduce y la maduración gonadal regresa.

Figura 2. Algoritmo diagnóstico de pubertad precoz



EO: edad ósea; **HSC:** hiperplasia suprarrenal congénita; **LH:** hormona luteinizante; **PP:** pubertad precoz; **PPC:** pubertad precoz central; **RNM:** resonancia magnética nuclear.

En la **Tabla 3** se recogen los análogos más usados, dosis recomendada y vía de administración, y en la **Tabla 4** los criterios utilizados para su inicio. La dosis media eficaz de triptorelina es de 100 µg/kg en el 95% de las pacientes; las primeras dosis se administran en los días 0, 14, 28 y, posteriormente, cada 28 días, aunque en algunos casos es necesario adelantar la administración a cada 21 días. Aunque se ha publicado un *pubertal suppression score* para valorar el grado de frenación, en la práctica clínica habitual es suficiente una cuidadosa recogida de datos auxológicos y madurativos. Los efectos adversos derivan fundamentalmente de un uso indiscriminado; los más frecuentes se recogen en la **Tabla 5**²⁶⁻²⁹.

Aunque su uso no está extendido en nuestro país, en otras zonas como EE. UU. el uso de implantes de histrelina se ha incorporado al tratamiento de la PPC. Dicho dispositivo contiene medicación que permite su uso durante 2 años, aunque se describe que en torno al 16% de los

Tabla 3. Diferentes análogos de GnRH. Dosis, frecuencia y vía de administración

	Dosis	Administración
Preparaciones diarias		
Buserelina	1200-1800 µg/día	i.n. 4 dosis
	20-40 µg/kg	SC, 1/día
Leuprorelina	20-50 µg/kg	SC, 1/día
Triptorelina	20-40 µg/kg	SC, 1/día
Preparaciones depot		
Triptorelina 3,75 mg	80-100 µg/kg	IM o SC, 21-28 días
Triptorelina 11,25 mg	–	IM, 3 meses
Leuprorelina 11,25 mg	150-200 µg/kg	IM, 21-28 días
Goserelina 10,8 mg	–	IM, 3 meses

IM: intramuscular; SC: subcutánea.

Tabla 4. Criterios para el uso de GnRH en la pubertad precoz central idiopática

Edad
Niñas: edad de inicio de desarrollo mamario <8 años (<7 años en niñas de origen mediterráneo) o menarquia antes de los 9 años
Niños: tamaño testicular >4 ml antes de los 9 años
Ritmo de progresión
Rápidamente progresiva al diagnóstico: relación maduración ósea:edad cronológica >1:2
Pronóstico de talla final
Talla pronosticada al diagnóstico inferior al percentil 3 de la población de referencia
Reducción de la talla pronosticada en 5 cm en cualquier momento del seguimiento
Factores psicosociales

Tabla 5. Efectos secundarios de los análogos GnRH

Reacciones locales	Varían según la vía de administración: eritema, infección
	Absorción irregular
Desarrollo físico	Reducción de la velocidad de crecimiento
	Aumento de peso
	Alteración en el desarrollo de la masa ósea
Función Gonadal	Poliquistosis ovárica. Alteraciones menstruales
	Fertilidad
Sistema nervioso central	Cefaleas, migrañas
	Epilepsia
Sistémicos	Astenia, sofocos, ftofobia
	Alteraciones en el metabolismo de la glucosa
	Alteración del sistema inmunitario
Alteraciones de conducta	Depresión, irritabilidad, cambios de humor. Falsas expectativas. Reducción de la autoestima
	Secundarias a un tratamiento crónico
	Múltiples controles clínicos y analíticos

dispositivos se vuelven frágiles a partir del año y pueden romperse y precisar el uso de ecografía para la localización de fragmentos previo a su extracción³⁰.

Respecto al tratamiento, este es muy eficaz sobre los caracteres sexuales secundarios; la menstruación desaparece, si estaba presente, habitualmente a la segunda dosis, y el volumen mamario regresa casi totalmente. En cambio, se modifica poco el vello pubiano. La velocidad de crecimiento se reduce a niveles prepuberales, el ritmo de aceleración de la maduración ósea se retarda y el pronóstico de talla final mejora. El momento de suspender el tratamiento se encuentra todavía en debate. Se pueden valorar multitud de parámetros como la edad cronológica, la talla, el tiempo de tratamiento y, fundamentalmente, la edad ósea; la mayoría de los autores recomienda su suspensión a los 12 años de maduración ósea. La menarquia se presenta 9-18 meses después de retirar el tratamiento y la alteración de la función gonadal que puede observarse en algunos casos tras este se atribuye más a la causa desconocida que provoca la PP idiopática que al uso de estos fármacos. Habitualmente, la talla final real se va a situar a medio camino entre la pronosticada al inicio y al final del tratamiento. Los resultados más favorables se han obtenido en niñas con edad de inicio de tratamiento inferior a 6 años, talla media parental alta, talla más alta al diagnóstico y menor grado de aceleración en la maduración ósea. Es recomendable prolongar el control clínico hasta alcanzar la talla final y valorar, después de la menarquia, la función gonadal^{28,31,32}.

En niñas con PPC idiopática lentamente progresiva de inicio entre los 7,5-8,5 años, el

tratamiento con análogos no ha modificado favorablemente su talla final. Se ha publicado que solo una tercera parte de las niñas con PP idiopática a esa edad pueden beneficiarse de un tratamiento con análogos de GnRH sin reducir su pronóstico de talla final.

Existen formas de tratamiento que combinan GnRH + hormona del crecimiento (GH) en aquellas pacientes con talla genética baja cuya velocidad de crecimiento se reduce al percentil 25 como consecuencia del uso de análogos. El incremento en su talla pronosticada puede oscilar entre 7-10 cm. Sin embargo, actualmente, los tratamientos combinados deben considerarse en el contexto de ensayos clínicos puntuales³³.

Respecto a la PP idiopática en niñas adoptadas procedentes de países en vías de desarrollo, se sabe que en muchos casos maduran más rápidamente que aquellas que permanecen en el país de origen. Con la familia adoptiva, se produce un *catch-up* explosivo en términos de peso y talla, en muchos casos con repercusión sobre talla final; además de un proceso de adaptación emocional que, en ocasiones, asocia alteraciones psicológicas. Estas circunstancias pueden ocasionar un agravio comparativo en relación con la población del país de adopción. Sin embargo, antes de iniciar tratamiento con análogos, hay que establecer una exhaustiva valoración clínica, valorar el riesgo-beneficio del tratamiento e incluir la prevención de sobrepeso como parte del tratamiento.

Respecto a la pubertad precoz periférica, el tratamiento debe ir dirigido a resolver su causa. Sin embargo, existen dos cuadros que merecen mención independiente:

- **Síndrome de McCune-Albright:** para el tratamiento se utilizan inhibidores de la aromataasa como el letrozol y moduladores del receptor de estrógenos como el tamoxifeno. Existen casos que asocian una activación del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal que precisan asociar análogos de GnRH³⁴.
- **Testotoxicosis:** en estos caso es necesario inhibir la síntesis de andrógenos o bloquear su acción e inhibir la síntesis de estrógenos. Para ello son útiles fármacos como el ketokonazol, el bicalutamide o la ciproterona acetato y el anastrozol³⁵.

8. CONCLUSIONES

- Se considera PP al desarrollo de caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en niñas y de los 9 en niños. Existe una forma central y una forma periférica.
- La telarquia precoz aislada, la pubarquia precoz aislada y la menarquia precoz aislada se consideran variantes del desarrollo puberal.
- La etiología de la pubertad precoz central en niñas es mayoritariamente idiopática, mientras que en niños es más probable que sea secundaria.
- Los datos de laboratorio e imagen permiten establecer la forma y etiología de la PP.
- El tratamiento es etiológico. En las formas idiopáticas son útiles los análogos de GnRH, aunque en algunos pacientes, la mejora de talla final es discreta; por lo que, en ciertos casos, se valora el tratamiento combinado con GH.

AGRADECIMIENTOS

Agradecimientos a los autores del protocolo de 2011 (Vargas F, Fuentes MA, Lorenzo L, Marco MV, Ruiz R. Pubertad precoz. Protoc diagn ter pediater. 2011;1:193-204).

BIBLIOGRAFÍA

1. Diéguez C, Yturriaga R. Pubertad. Actualizaciones en Endocrinología. 2.ª edición. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2006.
2. Rodríguez A, Moreno M, Rodríguez MD. Pubertad precoz. En: Pombo Arias (ed.). Tratado de Endocrinología Pediátrica. 2.ª edición. Madrid: Manuel Díaz de Santos; 1997. p. 722-4.
3. Argente J, Soriano L. Pubertad precoz y pubertad retrasada. En: Argente J, Soriano L (eds.). Manual de endocrinología pediátrica. 2.ª edición. Madrid: Ergon; 2014. p. 55-73.
4. Argente J, Soriano L. Pubertad normal y variantes de la normalidad: telarquia prematura, adrenarquia prematura, menarquia prematura aislada, pubertad adelantada. En: Argente J, Soriano L (eds.). Manual de endocrinología pediátrica. 2.ª edición. Madrid: Ergon; 2014. p. 43-53.
5. Khokhar A, Mojica A. Premature thelarche. *Pediatr Ann.* 2018 Jan 1;47(1):e12-e15.
6. Novello L, Speiser PW. Premature adrenarche. *Pediatr Ann.* 2018 Jan 1;47(1):e7-e11.
7. Ibáñez L, Dimartino-Nardi J, Potau N, Saenger P. Premature adrenarche-normal variant or forerunner of adult disease? *Endocrine Reviews.* 2000;21(6):671-96.
8. Traggiai C, Stanhope R. Disorders of pubertal development. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2003 Feb;17(1):41-56.

9. Sultan C, Gaspari L, Maimoun L, Kalfa N, Paris F. Disorders of puberty. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018 Apr;48:62-89.
10. Chauhan A, Grissom M. Disorders of childhood growth and development: precocious puberty. *FP Essent.* 2013 Jul;410:25-31.
11. Simon D, Mekhail N, Ecosse E, Paulsen A, Zenaty D, Houang M, *et al.* Mutations in the maternally imprinted gene MKRN3 are common in familial central precocious puberty. *Eur J Endocrinol.* 2016 Jan;174(1):1-8.
12. Dauber A, Cunha-Silva M, Macedo DB, Brito VN, Abreu AP, Roberts SA, *et al.* Paternally inherited DLK1 deletion associated with familial central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 May 1;102(5):1557-67.
13. Klein DA, Emerick JE, Sylvester JE, Vogt KS. Disorders of puberty: an approach to diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2017 Nov 1;96(9):590-9.
14. Chen M, Eugster EA. Central precocious puberty: update on diagnosis and treatment. *Paediatr Drugs.* 2015 Aug;17(4):273-81.
15. Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 Mar;4(3):265-274.
16. Bridges NA, Cooke A, Healy MJ, Hindmarsh PC, Brook CG. Standards for ovarian volume in childhood and puberty. *Fertil Steril.* 1993;60(3):456-60.
17. Haber HP, Mayer EL. Ultrasound evaluation of uterine and ovarian size from birth to puberty. *Pediatr Radiol.* 1994;24(5):339.
18. King LR, Siegel MJ, Solomon AL. Usefulness of ovarian volume and cysts in female isosexual precocious puberty. *J Ultrasound Med.* 1993;12(10):577-81.
19. Haber HP, Wollmann HA, Ranke MB. Pelvic ultrasonography: early differentiation between isolated premature thelarche and central precocious puberty. *Eur J Pediatr.* 1995;154:182-6.
20. Harrington J, Palmert MR, Hamilton J. Use of local data to enhance uptake of published recommendations: an example from the diagnostic evaluation of precocious puberty. *Arch Dis Child.* 2014 Jan;99:15-20.
21. Kornreich L, Horev G, Blaser S, Daneman D, Kauli R, Grunembaum M. Central precocious puberty: evaluation by neuroimaging. *Pediatr Radiol.* 1995;25:7-11.
22. Kairemo KJ, Verho S, Dunkel L. Imaging of McCune-Albright syndrome using bone single photon emission computed tomography. *Eur J Pediatr.* 1999 Feb;158(2):123-6.
23. Tatò L, Savage MO, Antoniazzi F, Buzi F, Di Maio S, Oostdijk W, *et al.* Optimal therapy of pubertal disorders in precocious/early puberty. *JPEM.* 2001;14:985-95.
24. Fuqua JS. Treatment and outcomes of precocious puberty: an update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jun;98:2198-207.
25. Merke DP, Cutler GB. Evaluation and management of precocious puberty. *Arch Dis Child.* 1996;75:269-71.
26. Klein KO, Lee PA. Gonadotropin-releasing Hormone (GnRHa) therapy for central precocious puberty (CPP): review of nuances in assessment of height, hormonal suppression, psychosocial issues, and weight gain, with patient examples. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2018 Apr;15(4):298-312.

27. Newton CL, Riekert C, Millar RP. Gonadotropin-releasing hormone analog therapeutics. *Minerva Ginecol.* 2018 Oct;70(5):497-515.
28. Xue Y, Wang P, Wang SQ, Gao YQ. The clinical effects of gonadotropin-releasing hormone agonists for the treatment of children patients with central precocious puberty. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018 Aug;22(15):5014-5017.
29. Partsch CJ, Heger S, Sippell WG; German Decapeptyl Study Group. Treatment of central precocious puberty: Lessons from 15 years prospective trial. *PEM.* 2000;13:747-58.
30. Silverman LA, Neely EK, Kletter GB, Lewis K, Chitra S, Terleckyj O, *et al.* Long-term continuous suppression with once-yearly histrelin subcutaneous implants for the treatment of central precocious puberty: a final report of a phase 3 multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Jun;100:2354-63.
31. Carel JC, Roger M, Ispas S, Tondou F, Lahlou N, Blumberg J, *et al.* Final height after long-term treatment with triptorelin slow release for central precocious puberty: importance of statural growth after interruption of treatment. French study group of Decapeptyl in Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Jun;84(6):1973-8.
32. Mul D, Bertelloni S, Carel JC, Saggese G, Chaussain JL, Oostdijk W. Effect of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in boys with central precocious puberty: final height results. *Horm Res.* 2002;58(1):1-7.
33. Pucarelli I, Segni M, Ortore M, Arcadi E, Pasquino AM. Effects of combined gonadotropin-releasing hormone agonist and growth hormone therapy on adult height in precocious puberty: a further contribution. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003;16(7):1005-10.
34. Almeida MQ, Brito VN, Lins TS, Guerra-Junior G, de Castro M, Antonini SR, *et al.* Long-term treatment of familial male-limited precocious puberty (testotoxicosis) with cyproterone acetate or ketoconazole. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008 Jul;69:93-8.
35. Neyman A, Eugster EA. Treatment of Girls and Boys with McCune-Albright Syndrome with Precocious Puberty - Update 2017. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2017 Dec;15(2):136-141.