



Viernes 10 de febrero de 2012
Seminario:
Abordaje de la talla baja
y de las alteraciones de la pubertad

Moderadora:

M.ª José Torregrosa Bertet

Pediatra. Miembro del Grupo de Vías Respiratorias de la AEPap. CS L'Elia. Valencia.

Ponentes/monitores:

■ Lourdes Ibáñez Toda

Profesor Asociado de Pediatría. Hospital Sant Joan de Déu. Universidad de Barcelona.

Textos disponibles en
www.aepap.org

¿Cómo citar este artículo?

Marcos Sala MV, Ibáñez Toda L. Pubertad precoz y adelantada. En AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2012. Madrid: Exlibris Ediciones; 2012. p. 105-14.



Pubertad precoz y 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.
mvmarcos@cst.cat

Lourdes Ibáñez Toda

Profesor Asociado 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.

RESUMEN

El adelanto puberal es un hecho real en sociedades desarrolladas que ha trascendido el medio sanitario para extenderse a la sociedad a través de los medios de comunicación. Este avance en la maduración sexual produce alarma social y familiar que determina un aumento de las consultas. Conocer las características de la pubertad considerada normal facilita el diagnóstico y evita tratamientos innecesarios.

Se expone la historia clínica de una paciente de 7 años, con inicio de desarrollo mamario de unos meses de evolución. Analizamos los factores de riesgo para el adelanto puberal y la secuencia diagnóstica, así como las posibilidades de tratamiento.

INTRODUCCIÓN

La pubertad es una etapa fisiológica en el desarrollo del ser humano que ocurre entre la infancia y la edad adulta. Su finalidad es alcanzar la función reproductora, en ella se van a producir una serie de cambios físicos, funcionales y psicosociales que determinan el final de la adolescencia.

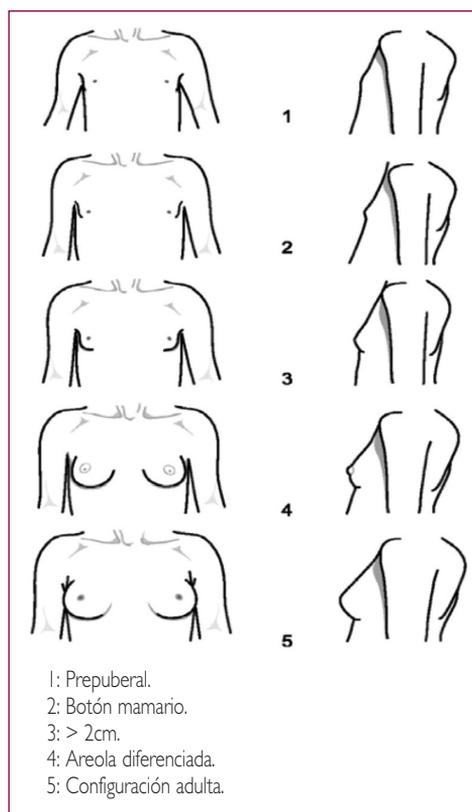
El adelanto puberal es un tema médico de gran interés por varios motivos:

1. Su elevada frecuencia, es el segundo motivo de consulta en las Unidades especializadas después de la talla baja.
2. Por sus repercusiones sociales y educacionales. El hallazgo de un importante adelanto puberal en países desarrollados ha causado alarma social por las previsibles consecuencias de adquirir fertilidad en edades no adecuadas y educacionalmente por el abandono precoz de los estudios, que ocasiona bajo nivel académico, precariedad laboral, bajos ingresos y limitación socio-cultural.
3. Por sus repercusiones económico-sanitarias. La preocupación familiar ha determinado un aumento de las consultas médicas y la existencia de un tratamiento eficaz ha contribuido a incrementar dicha demanda.

La pubertad se inicia con la aparición de los caracteres sexuales secundarios como primeros signos clínicos de maduración gonadal¹. Es preciso señalar que este periodo del desarrollo humano es muy largo en comparación con otras especies y tiene como característica universal su amplia variabilidad en edad de inicio, secuencia y duración, por lo cual debemos conocer las edades en las cuales ocurren los caracteres sexuales secundarios en la pubertad considerada como normal, para evitar diagnósticos erróneos y alarmas innecesarias. En las figuras 1 y 2 se expone la secuencia de los cambios puberales en niñas y en niños, respectivamente.

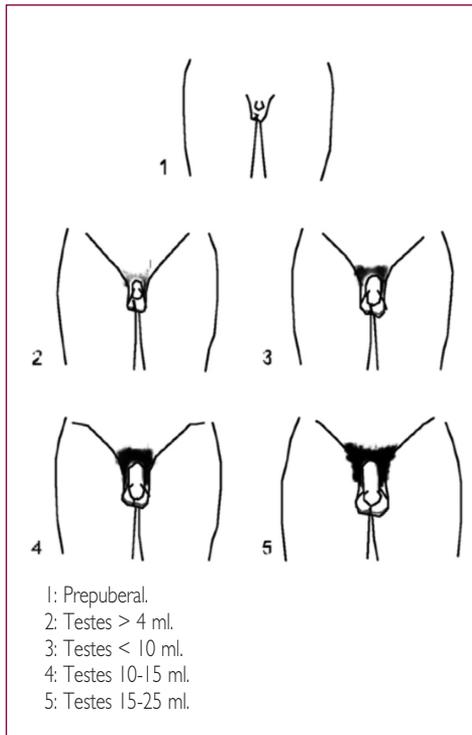
Los límites de edad en los cuales consideramos que es normal iniciar la pubertad son conceptos estadísticos que van variando en función de los últimos estudios de población publicados. Tanner, publicó en el año 1969 los resultados de un estudio longitudinal sobre 192 niñas residentes en un orfanato, a las fue midiendo y anotando los cambios madurativos por inspección durante toda la infancia hasta alcanzar la talla definitiva. Literalmente escribe que "el 95% de las niñas comienzan la pubertad 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}.

Figura 1. Estadios de Tanner del desarrollo mamario.



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 Prader⁴, realizado en Aragón entre 1982 y 2002, la edad de inicio del desarrollo mamario es de $10,6 \pm 1,0$ años, la edad media de inicio del desarrollo testicular es de $12,3 \pm 1,1$ años, y la edad media en la cual se presenta la menarquia es de $12,7 \pm 0,9$ años.

Posteriormente en Cataluña, un estudio longitudinal de Martí-Henneberg⁵, ha recogido que un 12% de las niñas del estudio presenta desarrollo mamario entre los 8 y 9 años. De manera simultánea se han producido otras publicaciones que señalan un avance considerable e inesperado del inicio puberal en niñas en EE.UU. Herman-

Figura 2. Estadios de Tanner en el niño.

Guiddens⁶, en 1997, lidera un estudio multicéntrico donde exponen las edades de inicio de desarrollo mamario en un amplio grupo de 17.077 escolares con edades comprendidas entre 3-12 años, con la siguiente proporción: 90,4% de raza negra y 9,6% raza blanca. Comprobó que la edad media de inicio del desarrollo mamario era de $8,8 \pm 1,9$ años para las niñas de raza negra y de $9,9 \pm 1,8$ años 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 por este gran número de niñas, ha ocasionado la modificación de la edad límite de inicio puberal normal en EE.UU. Posteriormente también se publicaron datos en niños y en ellos no se detecta un avance en la edad de inicio⁷.

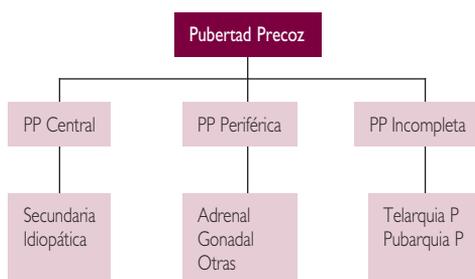
En Dinamarca, se ha realizado un estudio comparativo entre poblaciones similares (Estudio Copenhagen), encontrándose un adelanto significativo entre la cohorte

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 fue de 9,86 años. Parece ser que la edad de inicio avanza un año en un intervalo de 15 años. La edad de la menarquía sólo se adelanta unos dos meses^{8,9}.

Todos 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 una serie de genes y factores de transcripción perfectamente jerarquizados, células gliales, neuronas secretoras de la hormona liberadora de las gonadotropinas (GnRH), neurotransmisores, sensores periféricos de reserva energética, condicionantes atmosféricos, contaminantes ambientales, etc. Finalmente, la GnRH que se produce 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 esteroides sexuales que son los responsables de todos los cambios físicos, incluyendo el cierre de las epífisis y la finalización del crecimiento longitudinal¹⁰.

PUBERTAD PRECOZ CENTRAL (PPC)

La pubertad precoz (PP) se define como la aparición de caracteres sexuales secundarios 2 DS 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 (PA). La PP es 10 veces más frecuente en niñas que en niños. Ante una PP se debe considerar si es completa cuando ocurre por activación del eje fisiológico descrito, hablamos de PP central (PPC); o si es periférica cuando los caracteres sexuales aparecen por aumento de la actividad de los esteroides sexuales sin intervención del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal (HHG). Algunos autores hablan de PP incompleta para referirse a la aparición aislada de vello pubiano o de mamas sin otros signos de pubertad. En la figura 3 se recoge un esquema diagnóstico.

Figura 3. Diagnóstico diferencial de pubertad precoz.

Una PP se puede manifestar a cualquier edad, pero el 60% de estas 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 cuales, actualmente no se puede encontrar la causa responsable y hablamos de pubertad precoz central idiopática (PPCI). En niños, la situación es opuesta, ya que la gran mayoría de ellos la PPC es secundaria a procesos orgánicos¹¹. Las múltiples etiologías y su diferente gravedad se recogen en las tablas 1 y 2.

Recientemente en España se ha publicado un estudio multicéntrico en el cual se expone que la incidencia de PPC en la niña es de 1/5.000 a 1/10.000 y en el niño de 1/20.000. Las niñas adoptadas de países en vías de desarrollo tienen un riesgo de desarrollar una PPC 20 veces más alto que las niñas que emigran con toda su familia¹².

Se deben tener en cuenta los factores de riesgo para desarrollar una PPC: presencia de sobrepeso/obesidad, antecedentes de retraso de crecimiento intrauterino, niñas procedentes de adopción en países en vías de desarrollo y la existencia de enfermedades previas que se acompañan de avance de la pubertad. En la última década se ha prestado mayor atención a la presencia de disruptores endocrinos en el ambiente. Son sustancias químicas, tanto naturales como sintéticas, capaces de alterar la homeostasis hormonal por múltiples mecanismos; aumentando la actividad del receptor de los estrógenos, bloqueando dicha actividad, actuando directamente sobre

Tabla 1. Etiología de la pubertad precoz central**Idiopática (familiar, étnica)****Secundaria**

- Tumores del SNC
 - Hamartomas
 - Astrocitomas
 - Gliomas
 - Germinomas
 - Craneofaringioma
- Malformaciones del SNC
 - Quistes aracnoideos
 - Hidrocefalia
 - Displasia septo-óptica
 - Silla turca vacía
- Otras patologías
 - Secuelas de Infecciones
 - Radiación
 - Traumatismos
 - Neurofibromatosis
 - Alteraciones genéticas (KISS-1, Kisspeptin-GRP54)

sistemas neuroendocrinos cerebrales, modificaciones epigenéticas. La importancia de los llamados disruptores endocrinos es que son capaces de alterar la función reproductora de todos los seres vivos y trascender a la siguiente generación.

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 sinergías con otros contaminantes y su

Tabla 2. Etiología de la pubertad precoz periférica

1. Gónada
 - Testículo: tumor de células de Leydig
 - Ovario: tumor de la teca, tumor de la granulosa, quistes autónomos, gonadoblastomas
2. Suprarrenal: adenoma, carcinoma, hiperplasia suprarrenal congénita
3. Exceso de gonadotropinas de origen ectópico : hepatoblastoma, teratomas, gonadoblastomas, coriocarcinomas
4. Alteraciones genéticas del receptor: testotoxicosis, síndrome Mc Cune Albright
5. Exógena: latrogénico, disruptores endocrinos

actividad puede ser potenciada por la acción de ciertos microorganismos de la flora intestinal¹³.

PUBERTAD ADELANTADA EN LA NIÑA

La pubertad adelantada (PA) se define como la aparición de signos de pubertad entre los 8 y los 9 años. Es una entidad muy frecuente que presentan un 10-12 % de las niñas, por lo tanto será un motivo de consulta habitual en la práctica clínica diaria. ¿Cómo es la evolución natural de estas niñas?. En un grupo de 54 niñas con PA controladas de forma longitudinal, en el Hospital de Terrassa, pudimos comprobar que la edad de la menarquia era de 11,3 años y el tiempo invertido entre el inicio de la mama y la menarquia fue de 2,9 años, dato que estaba de acuerdo con los resultados publicados previamente por Martí-Henneberg. El 86% de las niñas tuvieron una talla final superior a la talla media parental.

Es preciso disponer de los datos de nacimiento ya que se ha demostrado que las niñas que presentan una PA con un bajo peso al nacimiento presentan una progresión puberal rápida que determina la presencia de la menarquia un año antes que la población de referencia y la pérdida de 4-5 cm en la talla final¹⁴. Actualmente están en marcha diferentes estudios de investigación sobre las repercusiones, metabólicas y de crecimiento, que el uso preventivo de metformina –un sensibilizante de la acción de la insulina– determina sobre el avance puberal y la composición corporal en estas niñas.

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 los 2 y 3 años en un 95% de los casos y sólo en el resto permanece. Ésta es la forma clásica, pero se han descrito otras variantes en la 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 es preciso realizar un test de GnRH, el cual muestra una respuesta preferente de FSH.

PUBARQUIA PREMATURA

Clásicamente valorada como una forma incompleta de la pubertad normal, en la actualidad debe ser considerada como una entidad clínica diferente y debe ser estudiada 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 a la superficie escrotal en los niños, raramente invade el pubis. No se acompaña de hipertrofia de clítoris, ni otros signos de virilización.

En general se acompaña de aceleración de la maduración ósea en grado variable y a un aumento de la velocidad de crecimiento en relación con la edad cronológica sin repercusión negativa, sobre la edad de la menarquia ni sobre la talla final.

La pubarquia prematura en niñas con antecedentes de bajo peso al nacimiento y recuperación posterior exagerada de talla y, sobre todo, de peso, se considera precursor del síndrome metabólico en la vida adulta. El seguimiento post-puberal de estas niñas ha demostrado una incidencia elevada de hiperandrogenismo ovárico funcional tras un intervalo libre de dos a tres años post-menarquía¹⁵. En estas pacientes, la utilización de metformina durante la pubertad parece prevenir o retardar el desarrollo ulterior de hiperandrogenismo ovárico¹⁵.

CASO CLÍNICO

Niña de 7,6/12 años que inicia desarrollo mamario a los 7,2/12 años.

Antecedentes familiares: primera hija de una pareja sana, de origen caucásico; talla del padre, 175 cm (0,2 DE). Talla de la madre, 162,5 cm (0,3 DE). Talla media parental (TMP), 162,2 cm.

Menarquía materna a los 11 años.

Antecedentes personales: gestación no complicada y parto a las 40 semanas, peso al nacer de 3.250 gr y longitud de 49 cm. Apgar 9-10. Desarrollo psicomotor correcto.

Exploración: talla 132,5 cm (P75 = 1,5 DE), peso de 36 Kg (P90 = 1,8 DE), índice de masa corporal (IMC): 20,6 Kg/m² (1,8 DE), estadio puberal: A1 P1 S2 + adipomastia. La gráfica de crecimiento demuestra una velocidad de crecimiento acelerada, que ha pasado del percentil 50 al 90 con incremento ponderal excesivo desde los 5 años. Edad estatural (EE) de 8,6/12 años; este valor se obtiene de llevar la talla de la paciente al P-50 y ver a qué edad corresponde; lo habitual es que sea superior a la edad cronológica y similar a la edad ósea.

Exámenes complementarios: radiografía de mano y muñeca izquierda para calcular la maduración ósea, también conocida como edad ósea (EO), que es de 8,6/12 años. Relación EO/EE = 1

Ecografía pélvica: útero de 30 mm, endometrio no visible. Volumen ovárico: OD de 1,7 cm³ y OI de 1,2 cm³. En este caso, las mediciones obtenidas sugieren que los genitales son prepuberales.

Las *determinaciones hormonales* van encaminadas a demostrar la activación del eje hipotálamo-hipófisis (HH) que es considerada como la prueba clave o "gold standard". Existen dos formas de hacerlo mediante el test de LHRH Ferring® o mediante el test de Leuprolide. El único criterio mayor es confirmar la activación del eje HH, para lo cual deben responder las gonadotropinas hasta un valor adecuado al método y a la técnica de determinación (ICMA). Mediante este último se considera activado el eje cuando la LH responde hasta un valor de 5 mU/mL en el niño y de 5-7 mU/mL en la niña. Las determinaciones basales de estradiol y de testosterona no son útiles. Se ha demostrado la utilidad del test de Leuprolide para demostrar que existe, además, maduración gonadal. No se produce solapamiento en los niveles de estradiol ni de testosterona total cuando se estudian las pubertades progresivas y no progresivas. El límite de estradiol plasmático puberal se sitúa a partir de 40 pg/mL y el de testosterona total en 90 ng/dL.

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

Debemos considerar la ecografía pélvica sólo orientativa ya que la sensibilidad del tejido mamario a los estrógenos es muy alta. Se considera que la longitud uterina es puberal cuando es ≥ 35 mm. En esta paciente no hubiera sido preciso realizar una prueba de estimulación con GnRH ya que el pronóstico de talla final mediante el método de Bayley-Pinneau es de 163 cm, adecuado a su zona genética.

Conclusión: se trata de una PP transitoria. En general una tercera parte de las PPC entre los 7 y 8 años, no progresan y en los antecedentes personales no se detectan factores de riesgo.

A nivel práctico, interesa establecer la relación MO/EE, cuando es superior a 1 indica aceleración preocupante de la progresión. Posteriormente se debe calcular el pronóstico de talla final mediante el método de Bayley-Pinneau para maduradoras avanzadas y comparar este dato con la talla media de la población de referencia y con la zona diana familiar^{16,17}.

Con los datos clínicos, madurativos y hormonales se establece el grado de progresión y la aproximación diagnóstica. Cuando los datos no son concluyentes se debe establecer un periodo de observación clínica de 3-6 meses. No debemos olvidar que en los niños es muy probable que la PP sea secundaria a una patología importante y aún en niñas de 7 a 8 años se ha encontrado patología en el 11% de ellas, por lo cual no se debe generalizar sobre los estudios adecuados para cada edad y debemos individualizar las investigaciones¹⁸.

TRATAMIENTO

Un adelanto puberal debe ser valorado y clasificado siguiendo el algoritmo de la figura 3. Con los datos clínicos debemos considerar en primer lugar si se trata de una PA 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 o periférica, para lo cual es preciso demostrar la existencia de una activación del eje HHG. En tercer lugar, es preciso establecer la causa que ha puesto en marcha la PP. Por lo tanto el tratamiento de una PP es tratar la causa específica que lo provoca. Cuando no es posible encontrar la causa, estamos ante una forma idiopática y disponemos de un tratamiento selectivo y específico que son los agonistas del GnRH.

Estos fármacos son obtenidos modificando la estructura de la hormona nativa, mediante el cambio de ciertos aminoácidos de su molécula. Su actividad farmacológica es la supresión de la secreción episódica de gonadotropinas mediante la saturación y el bloqueo de los receptores hipofisarios de la GnRH. Los análogos 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. Usados por primera vez en 1986 por Crowley¹⁹. Disponemos de ocho tipos diferentes de análogos, pero 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 ahora son intramusculares. Utilizamos las formulas de liberación prolongadas con duración de uno a doce meses. 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. En general son bien tolerados^{20,21}.

Al comprobar que durante el tratamiento se producía una reducción de la velocidad de crecimiento, se han realizado ensayos clínicos asociando hormona de crecimiento con resultados variables dependiendo del tipo de PP, de la edad de inicio y de la talla diana. Actualmente la asociación de hormona de crecimiento al tratamiento con análogos sólo se mantiene en los ensayos clínicos.

El tratamiento se recomienda en :

- PPCI de evolución rápidamente progresiva, especialmente con edades inferiores a los 6 años.

- PPC secundarias.
- PPCI con grave discrepancia edad mental y edad puberal.
- Pacientes con importante repercusión psicológica.

El tratamiento se debe iniciar al diagnóstico y la dificultad es conocer el mejor momento para suspenderlo. Las edades límites para retirar el tratamiento son controvertidas y variables en función de la etiología y el grado de maduración alcanzada 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 análogos se puede retirar a una edad ósea de 12 años en la niña y de 13 años en el niño.

El tratamiento frenador de la PPCI es eficaz en mantener el potencial genético de crecimiento, en la mayoría de los trabajos con talla final se ha encontrado que son próximas a la talla media parental y si comparamos estas tallas finales con las tallas finales de grupos de chicas no tratadas, la preservación de estatura oscila entre 8 y 12 cm. El eje HHG se recupera de forma rápida y la menarquia se produce entre 9 y 18 meses después de suspender el tratamiento.

Una consecuencia importante de una PPI es una talla final baja, pero este temor ha sido sobrevalorado en el pasado y ha desencadenado tratamientos innecesarios. Por lo cual actualmente ante un adelanto puberal hay que plantearse las siguientes preguntas: 1) si estamos ante una paciente o una niña sana que inicia su pubertad en los límites bajos de la normalidad; 2) si este adelanto de la pubertad 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, 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.

Tabla 3. Diagnóstico diferencial de la pubertad precoz central (PPC) y criterios de progresión en la niña

Criterios	PPC progresiva	PPC 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 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	Alto/ Variable	No detectable

Tomada de: Carel JC, Léger J. Precocious puberty. N Engl J Med. 2008;358:2366-77.

PREVENCIÓN

A medida que la sociedad cambia y se hace más compleja desde el punto de vista racial, se deben contemplar diferentes ritmos de maduración durante la infancia y durante la pubertad. 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 niñas adoptadas, especialmente las que proceden de países asiáticos.

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 / CONCLUSIONES

- La pubertad adelantada es un motivo de consulta frecuente.

- Los límites de edades en las cuales se considera normal iniciar la pubertad se basan en conceptos estadísticos obtenidos de la valoración que la evolución de la pubertad presenta 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 adelanto puberal puede producir importantes repercusiones tanto físicas como psicosociales.
- Existe un tratamiento de las PPCI eficaz, selectivo y reversible.
- La mayoría de las niñas con PA no precisan tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marcos MV, Ferrer A, Ibáñez L. Pubertad normal. En: Cruz M, editor. Tratado de Pediatría. 10ª 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. Kaplowitz 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;104:936-41.
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, 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. Soriano-Guillen L, Corripio R, Labarta JI, Cañete R, Castro-Feijó 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.
13. 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.
14. Ibáñez L, Ferrer A, Marcos MV, Rodríguez Hierro F, de Zegher F. Early puberty: rapid progression and reduced final height in girls with low birthweight. *Pediatrics.* 2000;106:e72.
15. Ibáñez L, López-Bermejo A, Díaz M, Marcos MV, de Zegher F. Early metformin therapy (age 8-12 years) in girls with precocious pubarche to reduce hirsutism, androgen excess and oligomenorrhea in adolescence. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:E1262-7.
16. 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.
17. Carel JC, Lèger J. Precocious puberty. *N Engl J Med.* 2008;358:2366-77.
18. Midyett LK, Moore WV, Jacobson JD. Are pubertal changes in girls before age 8 benign? *Pediatrics.* 2003;111:47-51.
19. Boepple PA, Manfield MJ, Wiernan ME, Rudlin CR, Bode HH, Crigler JF, et al. Use of a potent, long-acting agonist of gonadotropin-releasing hormone in the treatment of precocious puberty. *Endocr Rev.* 1986;7:24-33.

20. 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.
21. Heger S, Sippell WG, Partsch CJ. Gonadotropin-releasing hormone analogue treatment for precocious puberty. Twenty years of experience. *Endocr Dev*. 2005;8:94-125.