



Viernes 1 de febrero de 2013
Seminario:
Abordaje de la talla baja
y de las alteraciones de la pubertad

Moderadora:

Elisa de Frutos Gallego

Pediatra. CS Raval Nord. Barcelona.

Ponente/monitora:

■ **Lourdes Ibáñez Toda**

Profesora titular de Pediatría. Hospital Sant Joan de Déu. Universidad de Barcelona. Esplugues, 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. Abordaje de la pubertad adelantada. En AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2013. Madrid: Exlibris Ediciones; 2013. p. 143-52.



Abordaje de la pubertad adelantada

M.^a 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. Esplugues, 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 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 siete años, con inicio de desarrollo mamario de unos meses de evolución. Se exponen los factores de riesgo y la secuencia diagnóstica, así como las posibilidades de tratamiento.

INTRODUCCIÓN

La pubertad es una etapa fisiológica en el desarrollo del ser humano. 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:

- Su elevada frecuencia, siendo el segundo motivo de consulta en las unidades especializadas después de la talla baja.

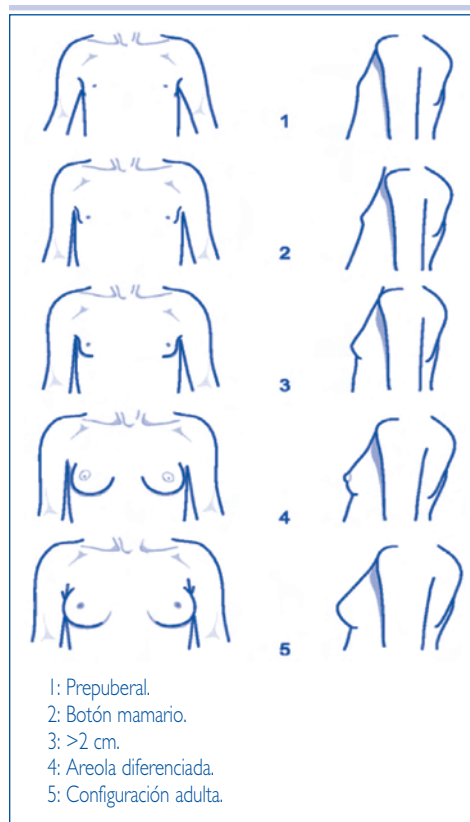
- Sus repercusiones sociales y educacionales. Causa alarma social por las previsible consecuencias de adquirir fertilidad en edades no adecuadas y, educacionalmente, por el abandono precoz de los estudios, que ocasiona bajo nivel académico, precariedad laboral, bajos ingresos y limitación sociocultural.
- 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 ambos sexos.

Los límites de edades en los cuales consideramos que es normal iniciar la pubertad son conceptos estadísticos que van variando en función de los últimos estudios epidemiológicos publicados. Tanner, publicó en el año 1969, los resultados de un estudio longitudinal sobre 192 niñas residentes en un orfanato. Realiza las mediciones y anota 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 normales²⁻³.

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, realizado en Aragón entre 1982 y 2002; la edad de inicio del desarrollo mamario es de $10,6 \pm 1,0$ años y la edad media

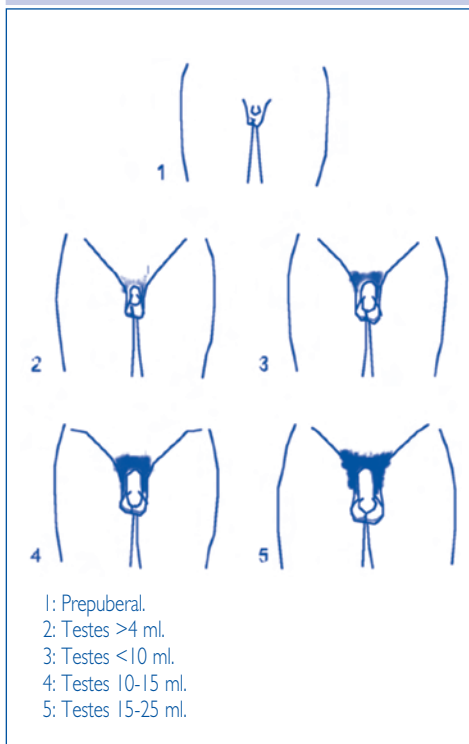
Figura 1. Estadios de Tanner del desarrollo mamario en la niña



de inicio del desarrollo testicular es de $12,3 \pm 1,1$ años, y la menarquía se presenta a una edad media de $12,7 \pm 0,9$ años⁴.

Posteriormente en Cataluña, un estudio longitudinal de Martí-Henneberg demostró que un 12% de las pacientes incluidas presenta desarrollo mamario entre los ocho y los nueve años⁵. De manera simultánea, otras publicaciones 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 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 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

Figura 2. Estadios de Tanner en el niño



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, han ocasionado la modificación de la edad límite de inicio puberal normal en EE. UU. En los varones no se detecta un avance en la edad de inicio⁶⁻⁷.

En Europa, se ha realizado un estudio comparativo entre poblaciones similares de Dinamarca (Estudio Copenhagen), hallándose un adelanto significativo entre la cohorte de 1996 y la del 2006. La edad de inicio puberal en niñas en 1999 era a los 10,88 años y en el estudio publicado en 2008 a los 9,86 años. Por consiguiente, la edad de inicio avanza un año en un intervalo de 15 años y la edad de la menarquia solo se adelanta unos dos meses⁸⁻⁹.

Todos los cambios puberales son secundarios a la activación de mecanismos neuroendocrinos 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) 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 los esteroides sexuales que son los responsables de todos los cambios físicos, incluyendo la maduración de las epífisis y la finalización del crecimiento longitudinal¹⁰. En la figura 3 se muestran los cambios en los genitales internos durante la pubertad.

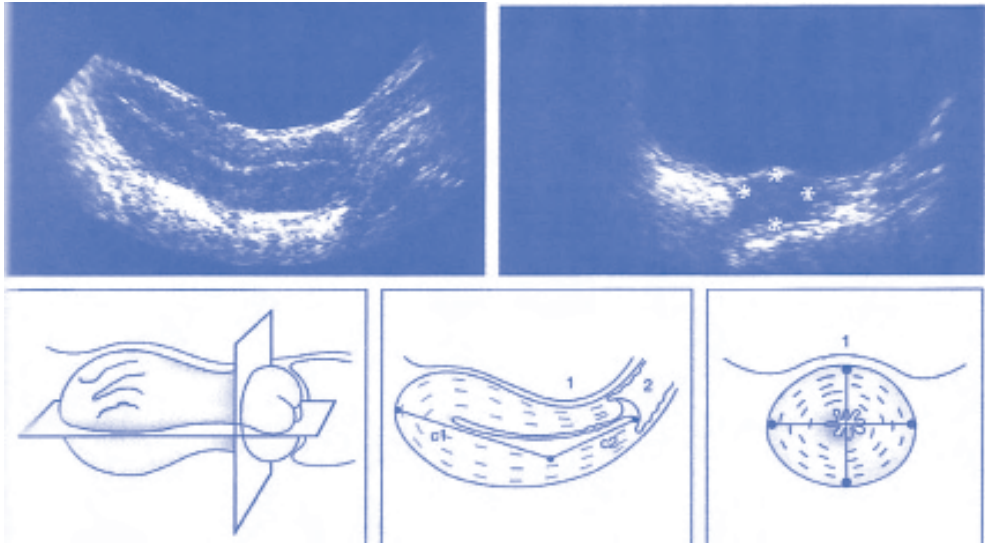
PUBERTAD PRECOZ CENTRAL (PPC)

La pubertad precoz (PP) se define como la aparición de caracteres sexuales secundarios, 2 desviaciones estándar (DE) antes de las edades de referencia para una población determinada. Antes de los ocho años en la niña y de los nueve 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 diez veces más frecuente en niñas que en niños. Es completa, cuando ocurre por activación del eje fisiológico descrito (PPC) y periférica, cuando los caracteres sexuales aparecen por aumento de la actividad de los esteroides sexuales, sin intervención del eje hipotálamo-hipófisis-gónada. 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 figura 4 se recoge el esquema diagnóstico.

La PP se puede manifestar a cualquier edad, pero el 60% de las niñas inicia el desarrollo puberal entre los seis y los ocho años, lo cual nos indica que estamos ante dos grupos patológicos muy diferenciados, antes y después de los seis años. En un estudio realizado en Bélgica sobre

Figura 3. Cambios en los genitales internos durante la pubertad



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 en al menos el 50% 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 1/5000 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 PPC veinte veces más alto que las niñas que emigran con toda su familia¹².

Considerar factores de riesgo para desarrollar una PPC tales como la presencia de sobrepeso/obesidad, antecedentes de crecimiento intrauterino restringido, niñas

Tabla 1. Etiología, 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

Figura 4. Esquema diagnóstico de la pubertad precoz

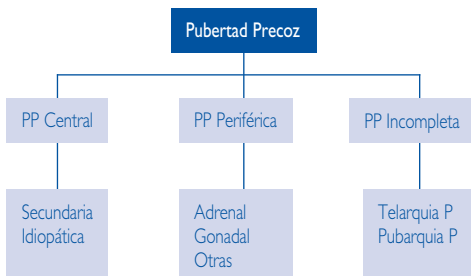


Tabla 2. Etiología. Pubertad precoz periférica

- Gónada:
 - Testículo: tumor de células de Leydig.
 - Ovario: tumor de la teca, tumor 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. Mc Cune Albright.
- Exógena: iatrogénico, disruptores endocrinos.

procedentes de adopción en países en vías de desarrollo y la existencia de enfermedades previas que se acompañan de avance puberal. Es preciso disponer de los datos de nacimiento ya que se ha demostrado que las niñas que presentan pubarquia prematura 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 a 5 cm en la talla final¹³. Actualmente están en marcha diferentes estudios sobre los efectos de la metformina en la modificación del avance puberal y la composición corporal en estas pacientes, con especial énfasis en los efectos metabólicos y en el crecimiento.

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; por ejemplo aumentando la actividad del receptor de los estrógenos, bloqueando dicha actividad, actuando directamente sobre sistemas neuroendocrinos cerebrales, modificaciones epigenéticas, etc. Los llamados disruptores endocrinos pueden 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 sinergias con otros contaminantes y su actividad puede ser potenciada por la acción de ciertos componentes de la flora intestinal¹⁴.

PUBERTAD ADELANTADA (PA)

La PA se define como la aparición de signos de pubertad entre los ocho y los nueve años en la niña. Es una entidad muy frecuente que presenta un 10-12% de las niñas, por lo tanto es un motivo de consulta habitual en la práctica clínica diaria. En un grupo de 54 niñas con PA controladas de forma longitudinal, en el Hospital de Terrassa, se demostró 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. En las niñas con bajo peso al nacer para la edad gestacional la PA puede ser rápidamente evolutiva, condicionando una reducción de la talla final; este fenómeno es más frecuente si presentan sobrepeso u obesidad¹³.

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 dos y los tres años en un 95% de los casos y solo en el resto permanece. Esta 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. Se define como la aparición de vello pubiano antes de los ocho años en la niña y antes de los nueve años en el niño; puede acompañarse 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 de un aumento de la velocidad de crecimiento sin repercusión negativa ni sobre la edad de la menarquia ni sobre la talla final. En niñas con antecedentes de bajo peso al nacimiento y recuperación posterior exagerada de peso, la pubarquia prematura se considera precursor del síndrome metabólico, y a diferencia de lo que ocurre en niñas con peso adecuado para la edad gestacional, puede condicionar una PA rápida con repercusión sobre la talla final. 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.

CASO CLÍNICO

Niña de 7,5 años que inicia desarrollo mamario a los 6,9 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). Menarquia materna a los 11 años. Talla media parental (TMP) de 162,2 cm.

Antecedentes personales: gestación sin complicaciones y parto a las 40 semanas, peso 3450 g y longitud 49 cm. Apgar 9-10. Desarrollo psicomotor correcto.

Talla 134 cm (p90 = 2,0 DE) peso 36 kg (p90 = 2,0 DS), IMC: 19,7(1,8 DE). Estadio puberal: A1P1S2 + adipomastia. La gráfica muestra 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 9,5 años; este valor se obtiene de llevar la talla de la paciente al P-50 y ver a que edad corresponde, lo habitual es que sea superior a la edad cronológica y similar a la edad ósea (EO).

EO: 8,5 años. Relación EO/EE <1. Ecografía pélvica: longitud uterina de 35 mm, endometrio no visible. Volumen ovárico: ovario derecho de 2,5 ml e izquierdo de 2,7 ml.

Las determinaciones hormonales van encaminadas a demostrar la activación del eje hipotálamo-hipófisis que es considerada la prueba clave o "gold standard". Se puede realizar administrando GnRH nativa (test de Luforan®) o mediante la utilización de un agonista de GnRH (test de Leuprolide®). La activación del eje se constata cuando la LH responde hasta un valor de 5 mU/ml en el niño y de 5-7 mU/ml en la niña, o cuando el estradiol plasmático se sitúa en 40 pg/ml y el de testosterona total en 90 ng/ml. No se produce solapamiento en los niveles de estradiol ni de testosterona total cuando se estudian las pubertades progresivas y no progresivas. Las determinaciones basales de estradiol y de testosterona no son útiles. Otros exámenes complementarios están supeditados a demostrar etiologías menos frecuentes como son: fuentes ectópicas de GnRH, hiperplasia suprarrenal congénita, hipotiroidismo, Sd. Mc-Cune Albright etc.

Debemos considerar la ecografía pélvica solo orientativa e incluso como "agua pasada" ya que la sensibilidad del tejido mamario a los estrógenos es muy alta. En esta paciente estaría indicado realizar una prueba de estimulación con GnRH. El pronóstico de talla final mediante el método de Bayley-Pinneau es de 166 cm, adecuado a su zona genética.

Observación clínica: se trata de una PPC lentamente progresiva. En general, una tercera parte de las PPC entre los siete y los ocho años progresan lentamente y en los antecedentes personales no se detectan factores de riesgo.

A nivel práctico interesa establecer la relación EO/EE, cuando es superior a uno indica aceleración preocupante de la progresión. Posteriormente se debe calcular un 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^{15,16}.

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 siete a ocho años se ha encontrado patología seria en el 11%, por lo que los estudios adecuados para cada edad deben individualizarse¹⁷.

TRATAMIENTO

Un adelanto puberal debe ser valorado y clasificado siguiendo el algoritmo de la figura 4.

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 o periférica, para lo cual es preciso demostrar la existencia de una activación del eje hipotálamo-hipófisis-gónada. En tercer lugar, es preciso establecer la etiología, y si existe, tratar la causa específica que la provoca. Cuando no es posible encontrar la causa, estamos ante una forma de PPCI y disponemos de un tratamiento selectivo y específico que son los agonistas de GnRH.

Estos fármacos se obtienen 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 natural. 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 degradación¹⁸. Existen ocho tipos diferentes de agonistas, pero los más utilizados son el acetato de leuprorelina 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 prolongada con duración de uno a doce meses. Los potenciales efectos secundarios son: 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 tolerados¹⁹⁻²¹. 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 pubertad precoz, de la edad de inicio y de la talla diana. Actualmente la asociación de hormona de crecimiento al tratamiento con agonistas solo se mantiene en ensayos clínicos.

El tratamiento se recomienda en:

- PPCI rápidamente progresiva, especialmente con edades inferiores a los seis años.
- PPC secundarias.
- PPCI con grave discrepancia edad mental y edad puberal.
- Pacientes con importante repercusión psicológica (discutible).

El tratamiento se debe iniciar al diagnóstico; sin embargo, las edades límite para retirarlo son controvertidas y variables en función de la etiología y del grado de maduración alcanzada al diagnóstico. En general se debe suspender el tratamiento a una edad adecuada para la progresión puberal, teniendo en cuenta la secuencia puberal de la población de referencia. Se aconseja suspenderlo a una EO de 12 años en la niña y de 13 años en el niño.

El tratamiento frenador de la PPCI es eficaz para 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 las tallas finales con las de chicas no tratadas, la preservación de estatura oscila entre 8 y 12 cm. El eje hipotálamo-hipófisis-gónada se recupera de forma rápida y la menarquia se produce entre 9 y 18 meses después de suspender el tratamiento.

Antes de iniciar tratamiento hay que plantearse las siguientes preguntas: si la niña inicia pubertad simplemente

en los límites bajos de la normalidad; si la pubertad es progresiva o no, y en el caso de que sea progresiva, cuál es la rapidez de progresión. En la tabla 3 y en la figura 5 se recogen los datos comparativos de ambas formas de progresión.

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.

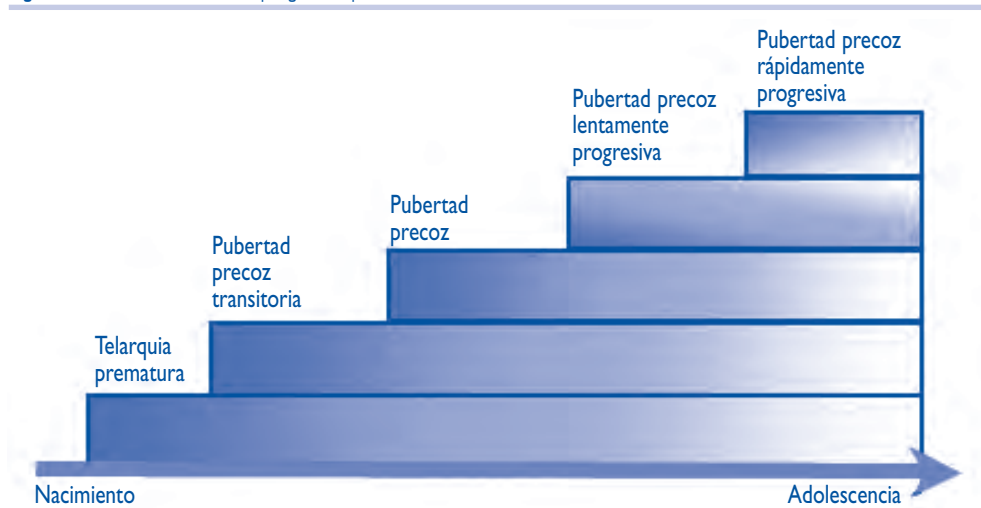
CONSIDERACIONES FINALES

- El adelanto puberal 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 produce importantes repercusiones tanto físicas como psicosociales.
- El tratamiento de la PPCI es eficaz, selectivo y reversible.
- La pubertad adelantada de evolución lenta no precisa tratamiento.

Tabla 3. Diagnóstico Diferencial de la Pubertad Precoz Central. Criterios de progresión en la niña

Criterios	PP central progresiva	PP central no progresiva
Clínicos		
Progresión de estadíos	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	Volumen uterino <2,5 ml
	o Longitud >35 mm	o Longitud <35 mm
Niveles hormonales		
Estradiol	Alto/variable	No detectable

Figura 5. Diferentes formas de progresión puberal



BIBLIOGRAFÍA

1. Marcos MV, Ferrer A, Ibáñez L. Pubertad normal. En: Cruz M. Editor. 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. Soriano-Guillén L, Compio 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. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Carel JC, Léger J. Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med.* 2008;358:2366-77.
17. Sørensen K, Mouritsen A, Aksglaede L, Hagen CP, 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.
18. Boepple PA, Manfield MJ, Wierman ME, Rudlin CR, Bode HH, Crigler JF Jr, 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.
19. 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.
20. Heger S, Sippell WG, Partsch CJ. Gonadotropin-releasing hormone analogue treatment for precocious puberty. Twenty years of experience. *Endocr Dev.* 2005;8:94-125.
21. Kaplowitz PB. Treatment of central precocious puberty. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2009;16:31-6.