

Pubertad precoz: no solo una cuestión de edad

Precocious puberty: not only a matter of age

Oswaldo Núñez Almache^{1,a}

¹ Médico Pediatra Endocrinólogo, Médico Asistente del Servicio de Endocrinología Pediátrica del Instituto Nacional de Salud del Niño, Lima, Perú.

^a Magister en Docencia e Investigación en Salud; Doctorando de Ciencias de la Salud.

Resumen

Se ha observado que el inicio de la pubertad en las niñas se viene produciendo cada vez a edad más temprana, motivando la preocupación de los padres y la búsqueda de atención ante la posibilidad de pubertad precoz. A la actualidad, el diagnóstico de pubertad precoz central y pubertad normal de inicio temprano mantiene puntos de corte cronológicos establecidos hace más de un lustro; esto, a pesar de los cambios seculares descritos en diversas poblaciones del orbe. La importancia de diferenciar un evento fisiológico de uno patológico es la necesidad de adoptar una decisión oportuna de tratamiento con la finalidad de evitar compromiso de la talla final, alteraciones en la vida reproductiva y riesgo de enfermedades a futuro, como las enfermedades cardiovasculares y cáncer de mama en la vida adulta. Por lo tanto, los límites para el inicio de la pubertad, basados en normalidad bioestadística poblacional, no deberían traducirse únicamente en el establecimiento de límites de edad cronológica, debido al riesgo de diagnósticos erróneos. En el presente artículo hacemos una revisión de los acontecimientos relacionados a la pubertad en sus formas fisiológicas y patológicas en niñas, presentando los acuerdos y controversias descritos en la literatura científica.

Palabras clave. Pubertad precoz; Pubertad precoz central; Pubertad temprana.

Abstract

The onset of puberty in girls has been occurring each time at a younger age, generating concern among parents and seeking healthcare for possible precocious puberty. Nowadays diagnosis of central precocious puberty (CPP) and early puberty onset have chronological cutoff points established over five years ago and despite secular changes described in various populations of the world. The importance of differentiating a physiological event from a pathogenic one is mainly because of the need of timely decision to begin treatment in order to prevent height compromise, reproductive system alterations and risk of future diseases like cardiovascular disease and breast cancer in adulthood. Limits for puberty onset based on biostatistics in normal population should not be applied only to establish limits of chronological age because the risk of a wrong diagnosis. In this article physiological and pathological events of puberty in girls will be reviewed; agreements and disputes described in scientific literature will be presented.

Keywords: Puberty, Precocious; Central precocious puberty; Early puberty.

An Fac med. 2015;76(3):277-83 / <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v76i3.11239>

INTRODUCCIÓN

Ha transcurrido más de medio siglo, desde que Marshall y Tanner propusieran una edad cronológica referencial para el inicio de la pubertad en los seres humanos, a fin de diferenciar un evento fisiológico de otro patológico⁽¹⁾. A pesar del tiempo transcurrido y de diversos estudios que han mostrado tendencias en contra, las edades propuestas por aquellos autores se mantienen vigentes y seguimos considerando que la aparición de caracteres sexuales se-

cundarios, solo después de los 8 años en las niñas, corresponden a un evento fisiológico. Al respecto, ya un estudio en población americana propuso disminuir la edad diagnóstica de pubertad precoz central (PPC) en niñas a 6 años en la raza negra o 7 años en las otras razas⁽²⁾; sin embargo, diversos cuestionamientos de expertos limitaron esa recomendación y las edades referenciales no cambiaron consensualmente. Hoy en día, nuevos estudios, con mayor consistencia clínica y apoyados por marcadores

bioquímicos ofrecen nuevas luces para interpretar los cambios puberales^(3,4).

Como todo proceso biológico sujeto a una cronología, la pubertad transcurre dentro de un rango de normalidad y aunque su edad de inicio está determinada genéticamente, se verá influenciada por una serie de factores epigenéticos que pueden actuar modificándola en un sentido positivo o negativo. Así, factores nutricionales desde la vida fetal o posnatal (como la obesidad, en especial en el sexo femenino) y medioam-

bientales ⁽⁵⁾ (incluidos los disruptores endocrinológicos ⁽⁶⁾) han sido asociados con el inicio precoz de la pubertad en diversas poblaciones del mundo.

En nuestro medio no contamos con estadísticas nacionales actuales en relación a la edad de inicio de la pubertad; sin embargo, existen reportes aislados en los ámbitos académicos de observaciones acerca de que la pubertad se estaría presentando cada vez a edades más tempranas ⁽⁷⁾.

La importancia en precisar el momento fisiológico del inicio de la pubertad radica en el desenvolvimiento del proceso hasta alcanzar la capacidad reproductiva, la toma de decisiones respecto a las propuestas terapéuticas y la presentación de eventos nosológicos relacionados con el inicio precoz de la pubertad. Otro aspecto no menos importante derivado de la precisión de la edad de inicio de la pubertad es el económico, ya que el solo hecho de tener características sexuales antes de los 8 años de edad puede motivar el incremento de niñas referidas para evaluación por pubertad precoz con los consiguientes costos en su diagnóstico ⁽⁸⁾.

BASES FISIOLÓGICAS DE LA PUBERTAD

La pubertad es un proceso que incluye el desarrollo morfológico, fisiológico y de comportamiento que permite alcanzar la fertilidad. Se inicia con una serie de cambios neurohormonales debidos a la interacción entre sistema nervioso central, hipotálamo, hipófisis y gónadas (eje hipotálamo hipófisis gonadal – HHG), donde la secreción hipotalámica pulsátil del decapeptido hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) es esencial para la activación del eje HHG.

Un suceso admirable es que el aumento de la secreción de GnRH depende de la producción por menos de 2 000 neuronas en el cerebro de los mamíferos ⁽⁹⁾ y que tengan origen embrionario fuera del sistema nervioso central, en la plácoda olfatoria medial ⁽¹⁰⁾, para

migrar posteriormente al hipotálamo mediobasal.

Las características ontogénicas del generador pulsátil en el hipotálamo humano pueden secuenciarse desde la vida fetal, seguida por la función continua del eje HHG en la lactancia temprana y posterior amortiguación progresiva de la oscilación de la GnRH durante la lactancia tardía. Prosigue una quiescencia durante la infancia, etapa en la cual la GnRH y las gonadotropinas hipofisarias (hormona folículoestimulante [FSH] y hormona luteinizante [LH]) están inhibidas por el control negativo que ejerce el sistema nervioso central y la alta sensibilidad a la retroalimentación negativa, con muy bajos niveles séricos de esteroides gonadales. Continúa una desinhibición progresiva y reactivación nocturna del generador de pulsos de GnRH, para llegar al aumento de amplitud de los pulsos de GnRH, que se refleja en el aumento progresivo y patrón de pulsos de LH durante la pubertad ⁽¹¹⁾.

La interrogante, aún sin respuesta, está alrededor de la época de quiescencia del sistema de secreción de GnRH. Al respecto se han intentado propuestas, como que la expresión del gen de GnRH es detenida y, por lo tanto, la capacidad de síntesis de la red secretora de GnRH es limitada. Sin embargo, hay poca evidencia de que los cambios en el nivel de la expresión génica de GnRH estén limitando el momento de la pubertad ⁽¹²⁾.

Se acepta que el momento de desarrollo puberal es controlado, en parte, por factores genéticos. Algunos genes han sido identificados en la regulación del complejo neuroendocrino que controla el inicio de la pubertad. Los genes *kiss1* y *kiss1r*, que codifican kisspeptina y su receptor afín respectivamente, se consideran factores cruciales para la adquisición de la función reproductiva normal, pero solo unos pocos y raros defectos moleculares han sido identificados en pacientes con PPC ⁽¹³⁻¹⁷⁾. Así mismo, los cambios en la abundancia de ARNm al momento de la pubertad,

probablemente reflejen mecanismos post traduccionales de mayor estabilización del ARNm, en lugar de cambios limitantes en la tasa de transcripción primaria ⁽¹⁸⁾.

Los sistemas neurotransmisores y neuromoduladores que tienen un impacto sobre la red de secreción de GnRH transmiten información sobre los sustratos metabólicos, reservas energéticas y desarrollo somático y, para muchas especies, información sobre la estación y el entorno social. Los claros vínculos demostrados entre la disponibilidad de sustrato metabólico y la función reproductiva (tomada de muchos modelos animales) proporcionan evidencia de que el inicio más temprano de desarrollo puberal en las niñas, se relacionarían con los eventos intrauterinos ⁽¹⁹⁾, los períodos de recuperación nutricional ^(20,21) y el aumento de la prevalencia de sobrepeso y obesidad ⁽²²⁾.

El tiempo de inicio de la pubertad ha estado asociado con condiciones nutricionales; en su momento con la mejora en la nutrición luego de las guerras mundiales y actualmente con la pandemia mundial de obesidad infantil, renovando el interés en la relación entre la composición corporal en la infancia y la sincronización con el tiempo de la pubertad. La evidencia sugiere que la pubertad temprana se asocia con el aumento del IMC. Los posibles mecanismos que vinculan la obesidad con la sincronización de la pubertad son numerosas, pero leptina, adipocitoquinas y péptidos intestinales son actores centrales.

La leptina, citoquina liberada por los adipocitos y reguladora de la saciedad y el gasto energético ha sido propuesta como una señal metabólica para el inicio de la pubertad ⁽²³⁻²⁶⁾; sin embargo, no se ha logrado demostrar su relación con el momento de incremento de la secreción de GnRH ^(25,27). De otro lado, en niñas se ha observado incremento de las concentraciones circulantes de leptina relacionado con la edad y peso corporal. Esta observación favorece la

propuesta que tanto la leptina como otros péptidos regulados por ella (por ejemplo MCH, NPY, CART, orexin y ghrelina) ^(26,28) pueden ser más parte del proceso que los desencadenantes de la reactivación del eje HHG.

Así, desde una perspectiva neurobiológica, el inicio de la pubertad está en función de los cambios epigenéticos que actúan sobre los sistemas neurales que controlan la secreción de GnRH, resultando en una gran variabilidad entre individuos en la aparición y progresión de la pubertad, lo cual confirma que estos eventos no están simplemente en función de la edad cronológica. Se desconoce a la actualidad cuál es el mecanismo último que pone en marcha estos ejes neuroendocrinos a una determinada edad.

Entre otros eventos relacionados con el inicio de la pubertad, destaca la adrenarquía o aumento de esteroides sexuales suprarrenales, proceso independiente del eje HHG y dependiente de la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal que suele ocurrir entre los 6 y 8 años de edad (precediendo en 2 años al aumento de esteroides gonadales) y responsable de la aceleración del crecimiento prepuberal, de la maduración ósea, del olor axilar apocrino (más evidente en las niñas) y posteriormente de la aparición del vello pubiano y axilar ⁽²⁹⁾.

Igualmente es reconocido el rol del eje GH/factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1 (IGF-1) como modulador de la sincronización de maduración puberal ⁽³⁰⁻³²⁾. En niñas sanas, los niveles de IGF-1 superior a los esperados en la infancia predicen menarquía a edad más temprana ⁽³³⁾, y las niñas con pubertad precoz central tienen niveles más altos de IGF1 que lo registrado por el avance de la edad ósea (EO) al momento del diagnóstico ⁽³⁴⁾. Por lo tanto, parece que el IGF-1 es permisivo para la sincronización de la pubertad femenina normal y puede incluso ser capaz de adelantar el tiempo de la pubertad si sus niveles prepuberales son elevados.

Al igual que en IGF-1, niveles más altos de insulina prepuberal predicen la menarquía a edad más temprana ⁽³⁵⁾. Recientemente se ha demostrado que la sensibilidad a la insulina disminuye en niñas con PPC al momento del diagnóstico y se agrava aún más durante la supresión gonadal ⁽³⁶⁾; sin embargo, no es claro si esto último se debe a cambios en los niveles de IGF-1. En niñas sanas, la sensibilidad a la insulina disminuye a mediados de la pubertad, después de lo cual hay una recuperación progresiva ^(37,38). Este patrón curvilíneo está asociado al aumento de la actividad del eje GH / IGF1 ⁽³⁷⁾. Sin embargo, GH y IGF1 tienen influencias opuestas sobre la sensibilidad a la insulina; mientras GH antagoniza los efectos hepáticos y periféricos de la insulina, IGF1 puede contrarrestar parcialmente estos efectos a través de regulación a la baja de la secreción de GH, así como a través de efectos directos similares a la insulina ⁽³⁹⁾.

Otro componente vital del eje GH / IGF-1 es el receptor de GH (GHR). En humanos con resistencia a la GH y deficiencia de IGF-1 se observa mayor sensibilidad a la insulina, así como retraso en la aparición y progresión más lenta de la pubertad ⁽⁴⁰⁾. En contraste, un polimorfismo común del receptor de GH con la exclusión del exón 3 (alelo GHRd3) se ha asociado recientemente con el aumento de los niveles de IGF-1 e inicio temprano de los signos clínicos y bioquímicos de la pubertad en los varones ⁽⁴¹⁾. Se ha evaluado estas acciones en niñas con PPC, encontrando que el aumento de los niveles de IGF-1 e insulina en niñas con PPC puede estar causalmente relacionados entre sí; y que además, el alelo GHRd3 influye positivamente en los niveles de IGF-1, pero no con el momento de inicio de la pubertad en niñas sanas ⁽⁴²⁾.

COMPORTAMIENTO DE LAS CARACTERÍSTICAS PUBERALES DE LAS NIÑAS A TRAVÉS DEL TIEMPO

A lo largo del tiempo, el inicio de la pubertad ha mostrado una tendencia

a presentarse más tempranamente, con un promedio de adelanto entre los 3 y 4 meses por decenio. Mientras que en el Perú esa observación es empírica, en países occidentales que cuentan con estadísticas poblacionales se ha mostrado, por ejemplo, que la menarquía se ha reducido de 17 años a inicios del siglo diecinueve a 13 años en los años cincuenta del siglo pasado ⁽⁴³⁾, y en los últimos 25 años se ha reportado disminuciones menores (2,5 a 4 meses), pero estadísticamente significativas ^(44,45).

A diferencia de la menarquía, en las tres últimas décadas, la edad de aparición de telarquía ha declinado marcadamente. En la década del '70, la edad media de la telarquía era alrededor de los 11 años. Entre los 80' y 90', los datos de la población Nacional de Salud y Nutrición (NHANES III) mostraron edad media por debajo de 10 años ⁽⁴⁶⁾, y usando el límite clásico de 8 años para la evaluación de PPC, el 6,7% de las niñas blancas y 27,2 % de las afro-americanas cumplieron con los criterios clínicos de telarquía o pubarquía. Estos hallazgos impulsaron a la *Wilkins Pediatric Endocrine Society* Lawson a reevaluar el límite de edad para la evaluación de la PPC en los EE.UU, la misma que recomendó la evaluación solo si los signos clínicos de la pubertad se presentaban antes de los 6 y 7 años en niñas afro-americanas y blancas, respectivamente ⁽²⁾. Esta recomendación ha sido cuestionada posteriormente por la metodología del estudio y no ser representativa de la población estadounidense en general ⁽⁴⁷⁾. Sin embargo, datos más recientes de los Estados Unidos ⁽⁴⁸⁾ muestran un aumento en el número de niñas blancas y negras que presentan telarquía antes de los 8 años.

COMPORTAMIENTO DE LOS NIVELES SÉRICOS DE LAS HORMONAS REPRODUCTIVAS EN LAS NIÑAS A TRAVÉS DEL TIEMPO

Como ya lo hemos señalado, el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios son precedidos por la reactivación del eje HHG, con el consiguiente in-

crecimiento de los niveles circulantes de las hormonas esteroideas sexuales ⁽⁴⁹⁾. Bajo este criterio, es de esperar que la temprana aparición de los caracteres sexuales secundarios observados en las últimas décadas haya sido acompañada paralelamente por una cada vez más temprana reactivación del eje dependiente de la GnRH.

El *Copenhagen Puberty Study* reporta una marcada tendencia secular a la baja en la aparición de las mamas (telarquía); sin embargo, el dosaje sérico de gonadotrofinas y esteroides sexuales de estas niñas no ha mostrado el incremento esperado ⁽³⁾; pero se cuestiona que solo haya contado con pruebas basales, lo que pudo ocultar la activación puberal del eje HHG en las primeras etapas de la pubertad ⁽⁶⁾. Esta probable falta de paralelismo entre la tendencia secular a la baja de la telarquía y los niveles de gonadotropina y estradiol podría deberse a un evento influenciado por un fenómeno independiente del eje HHG y dependiente de la biodisponibilidad estrogénica o sensibilidad mamaria, que se conoce como telarquía aislada. Esta explicación se ve apoyada en el hecho de que la menarquía (un fenómeno dependiente de la completa activación del eje HHG) no parece haber cambiado significativamente durante las últimas décadas ^(3, 45).

De otro lado, como ya lo hemos mencionado, cambios epigénéticos pueden llegar a demostrar cambios específicos en el individuo; así lo reconoce la historia en relación a los grandes cambios en el desarrollo sexual de los seres humanos posterior a los grandes periodos de hambruna producidos en épocas de guerra o desastres naturales. En las últimas décadas asistimos a la presentación de una epidemia por malnutrición, como lo es la obesidad, por lo que resulta lógico preguntarse en cuánto este hecho es responsable de los recientes cambios de la pubertad en las niñas ^(25,50). Y si bien varios estudios encuentran asociación entre el aumento del índice de masa corporal (IMC) y la presentación temprana de la pubertad ^(50,55,56), otros tantos han reportado

el avance en la edad de la pubertad sin cambios significativos en el índice de masa corporal ⁽³⁾. Se plantea de esta manera que otros factores ambientales, como los cambios en el estado físico ⁽⁵¹⁾, la nutrición, la exposición a productos químicos de disrupción endocrina ^(5,6,52), entre otros, pueden modificar la biodisponibilidad de esteroides sexuales y la sensibilidad a ellos.

PUBERTAD PRECOZ CENTRAL (PPC) EN NIÑAS

La pubertad precoz en niñas, definida como el desarrollo de caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años, es un problema que afecta hasta a 29 por 100 000 mujeres por año, del cual la pubertad precoz central (PPC) representa más del 80% de los casos y; de ellos, la etiología no demostrada orgánicamente (idiopática o pubertad precoz verdadera) alcanza poco más del 80%.

El cambio neuroendocrino más temprano identificado en pubertad precoz es el incremento de la secreción de kisspeptina desde los núcleos arqueado y anteroventral paraventricular del hipotálamo. La regulación de la secreción de kisspeptina no se entiende bien, pero se ha demostrado que la neuroquinina B y dinorfina proporcionan regulación autocrina ⁽⁵³⁾.

En cuanto a su etiología demostrable, la PPC puede resultar del compromiso directo o indirecto de la región hipotalámica por lesiones tumorales intracraneales o alteraciones hormonales, como es el caso de las pubertades precoces periféricas que pueden activar la secreción pulsátil de GnRH (hiperplasia suprarrenal congénita, síndrome de McCune Albright, hipotiroidismo primario descompensado, entre otros) ⁽⁵⁴⁾.

El diagnóstico clínico, por lo general, se realiza en base a la aparición y progresión de los caracteres sexuales secundarios y la aceleración de la velocidad de crecimiento; y se confirma con la aceleración de la maduración ósea, el desarrollo de los órganos reproductivos y la activación de la secreción

pulsátil de la GnRH que reactiva el eje HHG ^(55,56); por lo que la PPC también recibe la denominación de pubertad precoz dependiente de GnRH.

La PPC es una entidad con consecuencias físicas y psicosociales. En el primer caso, la secreción prematura e incrementada de esteroides sexuales puede acortar el periodo de crecimiento estatural, resultando finalmente en una talla menor a la talla genética esperada; además, se encuentra asociada con trastornos del ciclo menstrual y de la reproducción, así como con alteraciones metabólicas y cardiovasculares en la vida adulta. En el segundo de los casos, puede provocar trastornos psicológicos y sociales en su proceso de adaptación y exponerlas a conductas de riesgo ^(57,58).

El tratamiento estándar de la PPC es con análogos de la GnRH (GnRHa) ⁽⁵⁹⁾; el objetivo terapéutico considera los aspectos auxológicos e indirectamente los aspectos psicológicos-conductuales por la remisión de las características sexuales secundarias. El fundamento de los GnRHa es provocar de inicio una acción hipersecretora de LH, generando hiposensibilización de los receptores GnRH y, por lo tanto, inhibición de la liberación de gonadotropinas a nivel hipofisario e hiposensibilización de los receptores LH y FSH a nivel gonadal, impidiendo así la expresión de sus acciones a ese nivel. El resultado es la involución de los caracteres sexuales secundarios y desaceleración de la progresión de la maduración biológica (edad ósea) para preservar el potencial de crecimiento; además, evita en las pacientes afectadas los trastornos psicosociales resultantes de los cambios físicos producidos fuera de la edad habitual ⁽⁶⁰⁾.

Según la literatura científica disponible, todos los GnRHa son efectivos cualquiera sea la presentación, vía de administración y duración de acción, siendo los preferidos, por su adherencia al tratamiento, las preparaciones de depósito (triptorelina) ^(7, 61). El beneficio del tratamiento se mide en la efec-

tividad para detener la progresión del desarrollo puberal y evitar el deterioro de la talla final. Factores relacionados al éxito son: el diagnóstico oportuno, la edad de inicio de tratamiento, la característica evolutiva de la pubertad (pubertad rápidamente progresiva), la adherencia al tratamiento, patologías asociadas, entre otras.

En la monitorización del tratamiento con GnRHa, la progresión del desarrollo mamario, y la no disminución de la velocidad de crecimiento son advertencia de falla terapéutica. Así, respecto a la velocidad de crecimiento, por lo general, se alcanza el rango normal para la edad luego de uno o dos años de tratamiento. La presencia de sangrado vaginal luego de la administración de primera dosis de GnRHa es frecuente pero su presentación subsecuente es señal de falta de eficacia o falla diagnóstica. Marcada disminución de la velocidad de crecimiento o aceleración de la maduración ósea (rápido avance de la edad ósea), son motivo de pronta reevaluación. La edad ósea es útil en el control del tratamiento y en la predicción de la talla final, mediante métodos como el de Bayley-Pinneau, aunque en muchos casos esta es sobrestimada. Desde el punto de vista bioquímico, se espera que los niveles de LH luego de la administración de preparaciones de depósito de GnRHa disminuyan por debajo de los valores de referencia señalados por la metodología de laboratorio usada.

En nuestra experiencia ⁽⁷⁾, en un seguimiento de niñas tratadas con triptorelina, la eficacia de la respuesta al tratamiento fue mejor en niñas menores de 6 años respecto a las que se ubicaban entre 6 a 8 años. A la luz del cuestionamiento en relación a la asignación diagnóstica por edad cronológica y considerando la posibilidad de haberse incluido niñas con pubertad temprana queda a discusión los pros y contras del tratamiento con GnRH en niñas con pubertad temprana ^(62, 63).

Estudios recientes en el tratamiento de PPC, incluyendo datos sobre seguri-

dad y eficacia del implante subdérmico de histrelina, señalan su utilidad en el tratamiento expandido a largo plazo, y datos preliminares sugieren que el implante puede dejarse en su lugar hasta por 2 años sin pérdida de la supresión bioquímica. En los últimos 3 años, se han publicado datos en relación a las inyecciones de liberación prolongada (acetato de leuprolida de 11,25 mg), señalando que no proporcionan supresión bioquímica completa, pero pueden suprimir clínicamente signos de pubertad, incluyendo la velocidad de crecimiento acelerada y la maduración esquelética avanzada vista en PPC. Otros resultados de estudios a largo plazo indican que posterior al tratamiento hay en general buena función menstrual y reproductiva, pero que la prevalencia de síndrome de ovario poliquístico puede ser mayor que en la población general ⁽⁵⁹⁾. De otro lado, pocos estudios han evaluado los resultados conductuales y psicológicos de la pubertad precoz, en contraste con la pubertad temprana ⁽⁶⁴⁾. Entre las nuevas líneas de investigación alrededor de la PPC destacan los efectos metabólicos, neoplásicos y psicosociales que pueden estar asociados a esta patología.

CONCLUSIONES

La correcta diferenciación entre una pubertad fisiológica de una patológica tiene implicaciones biológicas, psicosociales y económicas. Las tendencias seculares en la edad de desarrollo puberal, los efectos de la obesidad y los posibles efectos de los disruptores endocrinos ambientales desafían la definición estándar de pubertad precoz y las indicaciones para la intervención con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRHa) en las niñas. La terapia GnRHa es eficaz para mejorar la estatura adulta en pacientes que se presentan con pubertad precoz central, sin causar efectos adversos sobre la composición corporal, la densidad mineral ósea y la función reproductiva. Sin embargo, sus beneficios en las pacientes con formas no clásicas de

pubertad temprana no están bien definidos. El papel de GnRHa en estas pacientes y los posteriores beneficios potenciales en términos de crecimiento, funcionamiento psicosocial y el riesgo a largo plazo de enfermedades en la vida adulta asociadas con menarquía temprana, como el cáncer de mama y el síndrome metabólico, permanecen por establecerse.

Mientras no podamos consensuar un cambio cronológico para el inicio más temprano de la pubertad en las niñas, es conveniente individualizar el diagnóstico y manejo de cada caso con sospecha de pubertad precoz.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969;44(239):291-303.
2. 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. *Drug and Therapeutics and Executive Committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society*. *Pediatrics*. 1999;104(4 Pt 1):936-41.
3. Aksglaede L, Sorensen K, Petersen JH, Skakkebaek NE, Juul A. Recent decline in age at breast development: the Copenhagen Puberty Study. *Pediatrics*. 2009;123(5):e932-e939. doi: 10.1542/peds.2008-2491.
4. Rubin C, Maisonet M, Kieszak S, Monteilh C, Holmes A, Flanders D, Heron J, Golding J, McGeehin M, Marcus M. Timing of maturation and predictors of menarche in girls enrolled in a contemporary British cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2009;23:492-504.
5. Euling SY, Selevan SG, Pescovitz OH, Skakkebaek NE. Role of environmental factors in the timing of puberty. *Pediatrics*. 2008;121: S167-S171. doi: 10.1542/peds.2007-1813C.
6. Garry VF, Truran P. Secular trends in pubertal timing: A role of environmental chemical exposure? En: Diamanti-Kandarakis E, Gore AC (eds.). *Endocrine Disruptors and Puberty*. Springer. 2011:357-72.
7. Núñez O, Layme G, Lu R, Rojas MI, Del Águila C, Chávez E, Espinoza O. Respuesta al tratamiento con análogos de hormona liberadora de gonadotropinas de pacientes con pubertad precoz central en el Instituto Nacional de Salud del Niño. *Diagnóstico*. 2011;50:69-76.
8. Mogensen SS, Aksglaede L, Mouritsen A, Sorensen K, Main KM, Gideon P, Juul A. Diagnostic work-up of 449 consecutive girls who were referred to be evaluated for precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1393-401. doi: 10.1210/jc.2010-2745.
9. Ebling FJ, Cronin, AS. The neurobiology of reproductive development. *Neuroreport* 2000; 11(16): R23-33

10. Tobet SA, Bless EP, Schwarting GA. Developmental aspect of the gonadotropin-releasing hormone system. *Mol. Cell Endocrinol.* 2001;185:173-84.
11. Krsmanovic LZ, Hu L, Leung P-K, Feng H, Catt KJ. The hypothalamic GnRH pulse generator: multiple regulatory mechanisms. *Trends Endocrinol Metab.* 2009;20(8):402-8. doi: 10.1016/j.tem.2009.05.002
12. Plant TM, Barker-Gibb ML. Neurobiological mechanisms of puberty in higher primates. *Hum Reprod Update.* 2004;10:67-77.
13. Teles MG, Silveira LF, Tusset C, Latronico AC. New genetic factors implicated in human GnRH-dependent precocious puberty: The role of kisspeptin system. *Mol Cell Endocrinol.* 2011;346(1-2): 84-90
14. Palmert MR, Hirschhorn JN. Genetic approaches to stature, pubertal timing, and other complex traits. *Mol Genet Metab* 2003; 80: 1-10. doi: 10.1016/j.mce.2011.05.019. Epub 2011 Jun 1.
15. Abreu AP, Dauber A, Macedo DB, Noel SD, Brito VN, Gill JC, et al. Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3. *N Engl J Med.* 2013;368(26):2467-75. doi: 10.1056/NEJMoa1302160.
16. Nathan BM, Palmert MR. Regulation and disorders of pubertal timing. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005;34:617-41.
17. Palmert MR, Boepple PA. Variation in the timing of puberty: clinical spectrum and genetic investigation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:2364-8.
18. Gore AC, Roberts JL. Regulation of gonadotropin-releasing hormone gene expression in vivo and in vitro. *Frontiers Neuroendocrinol.* 1997;18:209-45.
19. Hanson MA, Gluckman PD. Developmental origins of health and disease: new insights. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2008;102:90-3.
20. Proos L, Gustafsson J. Is early puberty triggered by catch-up growth following undernutrition? *Int J Environ Res Public Health.* 2012;9(5):1791-809. doi: 10.3390/ijerph9051791.
21. Gluckman PD, Hanson MA, Beedle AS, Spencer HG. Predictive adaptive responses in perspective. *Trends Endocrinol Metab.* 2008;19(4):109-10. doi: 10.1016/j.tem.2008.02.002.
22. Burt Solorzano CM, McCartney CR. Obesity and the pubertal transition in girls and boys. *NIH-PA Reprod.* 2010;140(3):399-410. doi: 10.1530/REP-10-0119.
23. Shalitin S, Phillip M. Role of obesity and leptin in the pubertal process and pubertal growth—a review. *Int J Obes Rel Metab Dis.* 2003;27:869-74.
24. Jasik CB, Lustig RH. Adolescent obesity and puberty: the "perfect storm". *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1135:265-79. doi: 10.1196/annals.1429.009.
25. Kaplowitz PB. Link between body fat and the timing of puberty. *Pediatrics.* 2008;121(Suppl 3):S208-17. doi: 10.1542/peds.2007-1813F.
26. Martos-Moreno GA, Chown JA, Argente J. Metabolic signals in human puberty: Effects of over and undernutrition. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;324(1-2):70-81. doi: 10.1016/j.mce.2009.12.017.
27. Ahmed ML, Ong KK, Dunger DB. Childhood obesity and the timing of puberty. *Trends Endocrinol Metab.* 2009;20(5):237-42. doi: 10.1016/j.tem.2009.02.004.
28. Tena-Sempere M. Ghrelin as a pleotrophic modulator of gonadal function and reproduction. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008;4(12):666-74. doi: 10.1038/ncpendmet1003.
29. Auchus RJ, Rainey WE. Adrenarche - physiology, biochemistry and human disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;60(3):288-96.
30. Veldhuis JD, Roemmich JN, Richmond EJ, Bowers CY. Somatotropic and gonadotropic axes linkages in infancy, childhood, and the puberty-adult transition. *Endoc Rev.* 2006;27:101-40.
31. Anderson CA, Zhu G, Falchi M, van den Berg SM, Treloar SA, Spector TD, Martin NG, Boomsma DI, Visscher PM, Montgomery GW. A genome-wide linkage scan for age at menarche in three populations of European descent. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(10):3965-70. doi: 10.1210/jc.2007-2568.
32. Veldhuis JD, Roemmich JN, Richmond EJ, Rogol AD, Lovejoy JC, Sheffield-Moore M, Mauras N, Bowers CY. Endocrine control of body composition in infancy, childhood, and puberty. *Endoc Rev.* 2005;26:114-46.
33. Tam CS, de Zegher F, Garnett SP, Baur LA, Cowell CT. Opposing influences of prenatal and postnatal growth on the timing of menarche. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4369-73.
34. Juul A, Scheike T, Nielsen CT, Krabbe S, Muller J, Skakkebaek NE. Serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein 3 levels are increased in central precocious puberty: effects of two different treatment regimens with gonadotropin-releasing hormone agonists, without or in combination with an antiandrogen (cyproterone acetate). *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:3059-67.
35. Frontini MG, Srinivasan SR, Berenson GS. Longitudinal changes in risk variables underlying metabolic Syndrome X from childhood to young adulthood in female subjects with a history of early menarche: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes Rel Metab Dis.* 2003;27:1398-404.
36. Sorensen K, Mouritsen A, Mogensen SS, Aksglaede L, Juul A. Insulin sensitivity and lipid profiles in girls with central precocious puberty before and during gonadal suppression. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(8):3736-44. doi: 10.1210/jc.2010-0731.
37. Moran A, Jacobs DR Jr, Steinberger J, Cohen P, Hong C-P, Prineas R, Sinaiko AR. Association between the insulin resistance of puberty and the insulin-like growth factor-I/growth hormone axis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4817-20.
38. Sorensen K, Aksglaede L, Munch-Andersen T, Aachmann-Andersen NJ, Leffers H, Helge JW, Hilsted L, Juul A. Impact of the growth hormone receptor exon 3 deletion gene polymorphism on glucose metabolism, lipids, and insulin-like growth factor-I levels during puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(8):2966-69. doi: 10.1210/jc.2009-0313.
39. Mauras N, Haymond MW. Are the metabolic effects of GH and IGF-I separable? *Growth Horm IGF Res.* 2005;15:19-27.
40. Savage MO, Blum WF, Ranke MB, Postel-Vinay MC, Cotterill AM, Hall K, Chatelain PG, Preece MA, Rosenfeld RG. Clinical features and endocrine status in patients with growth hormone insensitivity (Laron syndrome). *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77:1465-71.
41. Sorensen K, Aksglaede L, Petersen JH, Leffers H, Juul A. The exon 3 deleted growth hormone receptor gene is associated with small birth size and early pubertal onset in healthy boys. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):2819-26. doi: 10.1210/jc.2009-2484.
42. Sorensen K, Aksglaede L, Holm J, Andersson AM, Juul A. Serum IGF1 and insulin levels in girls with normal and precocious puberty. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(5):903-10. doi: 10.1530/EJE-12-0106
43. Wyshak G, Frisch RE. Evidence for a secular trend in age of menarche. *N Engl J Med.* 1982;306:1033-5.
44. 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(5):668-93.
45. Anderson SE, Dallal GE, Must A. Relative weight and race influence average age at menarche: results from two nationally representative surveys of US girls studied 25 years apart. *Pediatrics.* 2003;111:844-50.
46. Sun SS, Schubert CM, Chumlea WC, Roche AF, Kulin HE, Lee PA, Himes JH, Ryan AS. National estimates of the timing of sexual maturation and racial differences among US children. *Pediatrics.* 2002;110:911-9.
47. Rosenfield RL, Bachrach LK, Chernausk SD, Gertner JM, Gottschalk M, Hardin DS, Pescovitz OH, Saenger P. Current age of onset of puberty. *Pediatrics.* 2000;106:622-3.
48. Biro FM, Galvez MP, Greenspan LC, Succop PA, Vangeepuram N, Pinney SM, Teitelbaum S, Windham GC, Kushi LH, Wolff MS. Pubertal assessment method and baseline characteristics in a mixed longitudinal study of girls. *Pediatrics.* 2010;126(3):e583-e590. doi: 10.1542/peds.2009-3079.
49. Albertsson-Wikland K, Rosberg S, Lannering B, Dunkel L, Selstam G, Norjavaara E. Twenty-four-hour profiles of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, testosterone, and estradiol levels: a semilongitudinal study throughout puberty in healthy boys. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:541-9.
50. Davison KK, Susman EJ, Birch LL. Percent body fat at age 5 predicts earlier pubertal development among girls at age 9. *Pediatrics.* 2003;111:815-21.
51. Sorensen K, Aksglaede L, Munch-Andersen T, Aachmann-Andersen NJ, Petersen JH, Hilsted L, Helge JW, Juul A. Sex hormone binding globulin levels predict insulin sensitivity, disposition index, and cardiovascular risk during puberty. *Diabetes Care.* 2009;32(5):909-14. doi: 10.2337/dc08-1618.
52. Buck Louis GM, Gray LE Jr, Marcus M, Ojeda SR, Pescovitz OH, Witche SF, Sippell W, Abbott DH, Soto A, Tyl RW, Bourguignon JP, Skakkebaek NE, Swan SH, Golub MS, Wabitsch M, Toppari J, Euling SY. Environmental factors and puberty timing: expert panel research needs. *Pediatrics.* 2008;121(suppl 3):S192-S207. doi: 10.1542/peds.1813E.
53. Banerjee I, Clayton P. The genetic basis for the timing of human puberty. *J Neuroendocrinol.* 2007;19(11):831-8.
54. Cisternino M, Arrigo T, Pasquino AM, Tinelli C, Antoniazzi F, Beduschi L, et al. Etiology and age incidence of precocious puberty in girls: a multicentric study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13(suppl 1):695-701.
55. Fontoura M, Brauner R, Prevot C, Rappaport R. Precocious puberty in girls: early diagnosis of a slowly progressing variant. *Arch Dis Child.* 1989;64(8):1170-6.
56. Sultan C, Gaspari L, Kalfa N, Paris F. Clinical expression of precocious puberty in girls. *Endocr Dev Basel.* 2012;22:84-100. doi: 10.1159/000334304.
57. Kalliala-Heino R, Marttunen M, Rantanen P, Rimpelä M. Early puberty is associated with mental health problems in middle adolescence. *Soc Sci Med.* 2003;57(6):1055-64.

58. Dorn LD. Psychological and social problems in children with premature adrenarche and precocious puberty. En: Pescovitz OH, Walvoord EC, eds. *When Puberty Is Precocious: Scientific and Clinical Aspects*. Totowa, NJ: Human Press. 2007:309–27.
59. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR, Antoniazzi F, Berenbaum S, Bourguignon JP, Chrousos GP, Coste J, Deal S, de Vries L, Foster C, Heger S, Holland J, Jahnukainen K, Juul A, Kaplowitz P, Lahlou N, Lee MM, Lee P, Merke DP, Neely EK, Oostdijk W, Phillip M, Rosenfield RL, Shulman D, Styne D, Tauber M, Wit JM. Consensus statement on the use of gonadotropin releasing hormone analogs in children. *Pediatrics*. 2009;123(4):e752–62. doi: 10.1542/peds.2008-1783.
60. Heger S, Partsch CJ, Sippell WG. Long-term outcome after depot gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of central precocious puberty: final height, body proportions, body composition, bone mineral density, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(12):4583–90.
61. Antoniazzi F, Zamboni G. Central precocious puberty: current treatment options. *Paediatr Drugs*. 2004;6 (4): 211 –231
62. Willemsen RH, Elleri D, Williams RM, Ong KK, Dunger DB. Pros and cons of GnRHa treatment for early puberty in girls. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(6):352-63. doi: 10.1038/nrendo.2014.40.
63. Fuqua JS. Treatment and outcomes of precocious puberty: an update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(6):2198-207 doi: 10.1210/jc.2013-1024.
64. Weichold K, Silbereisen RK, Schmitt-Rodermund E. Short-and long-term consequences of early versus late physical maturation in adolescents. En: Hayward C, ed. *Puberty and Psychopathology*. Cambridge, MA: Cambridge University Press. 2003:241–76.

Artículo recibido el 28 de enero de 2015 y aceptado para publicación el 13 de abril de 2015.

Conflictos de intereses:

Declaro que no existen conflictos de intereses.

Correspondencia:

Oswaldo Núñez Almache

Dirección: Avenida Naranjal 1712, Los Olivos, Lima, Perú

Teléfono: 4859192; Celular: 999657780

Correo-e: isn_ona@hotmail.com