



"Año del Diálogo y la Reconciliación Nacional"

RESOLUCIÓN DIRECTORAL

Lima,

30 ABR. 2018

VISTO:

El expediente N° 18000342-001/INSN-SB, sobre aprobación de la Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Pubertad Precoz; y,

CONSIDERANDO:

Que, el segundo párrafo del artículo 5° del Decreto Supremo N° 013-2006-SA Reglamento de Establecimientos de Salud y Servicios Médicos de Apoyo, dispone que los establecimientos de salud deben contar con guías de práctica clínica referidas a la atención de los pacientes, personal, suministros, mantenimiento, seguridad y otros que sean necesarios; asimismo, el inciso s) del artículo 37°, prescribe como función del Director Médico, disponer la elaboración de las referidas guías de práctica clínica;

Que, el numeral 6.1.3 de las "Normas para la elaboración de documentos Normativos del Ministerio de Salud", aprobada por Resolución Ministerial N° 850-2016/MINSA, describe a la "Guía Técnica" como documento normativo que define de manera detallada el desarrollo de procesos y procedimientos abocados al diagnóstico o tratamiento de un problema clínico, donde se establecen procedimientos, metodologías, instrucciones o indicaciones que permite al operador, seguir un determinado recorrido, orientándolo al cumplimiento del objeto de un proceso y al desarrollo de una buena práctica. Asimismo, el segundo párrafo de dicho numeral dispone que cuando la referida guía técnica se aboca al diagnóstico o tratamiento de un problema clínico recibe el nombre de Guía Práctica Clínica (GPC);

Que, el numeral 5.9 de la "Norma Técnica de Salud N° 117-MINSA/DGSP-V.01 para la Elaboración y Uso de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud", aprobada por Resolución Ministerial N° 302-2015/MINSA, dispone que los establecimientos de salud públicos del segundo y tercer nivel, podrán elaborar guías de práctica clínica, basadas en evidencias científicas que les sean prioritarias;

Que, mediante Resolución Ministerial N° 414-2015/MINSA, se aprueba el Documento Técnico: "Metodología para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica", a fin de contribuir a la calidad y seguridad de las atenciones de salud;

Que, el literal b) del artículo II.4.1 del Manual de Operaciones del Instituto Nacional de Salud del Niño - San Borja, aprobado por Resolución Ministerial N° 512-2014/MINSA, modificado por Resolución Directoral N° 123-2017/INSN-SB, establece que una de las funciones de la Unidad de Atención Integral Especializada, es elaborar y proponer las políticas, normas, guías técnicas en el campo de su especialidad, así como efectuar su aplicación, monitoreo y evaluación de su cumplimiento;

Que, el Anexo 2 de la Ficha de Descripción del Procedimiento: "Elaboración y Aprobación de las Guías de Práctica Clínica y/o Guía de Procedimiento" del Manual de Gestión de Procesos y



Procedimientos – Proceso de Gestión de la Calidad MGPP-GC-PE.02, aprobado por Resolución Directoral N° 118/2017-INSN-SB, establece la estructura de la guía de práctica clínica;

Que, a través de Nota Informativa N° 089-2018-UAIE-INSNSB, el Director Ejecutivo de la Unidad de Atención Integral Especializada, emite opinión favorable sobre la Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Pubertad Precoz;

Que, mediante Nota Informativa N° 00103-2018-UGC-INSN-SB, la Unidad de Gestión de la Calidad solicita aprobar mediante Resolución Directoral la Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Pubertad Precoz;

Que, mediante Informe Legal N° 75-2018-UAJ-INSN-SB, la Unidad de Asesoría Jurídica opinó por la aprobación de la propuesta de la Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Pubertad Precoz, en razón que cumple con la metodología señalada en la Resolución Ministerial N° 414-2015/MINSA y con la estructura de la Guía de Práctica Clínica, establecida en el Anexo 2 del procedimiento descrito en el capítulo 10 del Manual de Gestión de Procesos y Procedimientos – Proceso de Gestión de la Calidad MGPP-GC-PE.02, aprobado por Resolución Directoral 118/2017-INSN-SB; y,

Con el visto bueno del Director Adjunto, del Director Ejecutivo de la Unidad de Atención Integral Especializada, de la Jefa de la Unidad de Gestión de la Calidad, de la Jefa de la Unidad de Asesoría Jurídica y de conformidad con el Decreto Supremo N° 013-2006-SA, Resolución Ministerial N° 512-2014/MINSA y con la Resolución Jefatural N° 340-2015/IGSS;

SE RESUELVE:

Artículo 1°.- APROBAR la Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Pubertad Precoz del Instituto Nacional de Salud del Niño - San Borja, la misma que como anexo adjunto forma parte de la presente Resolución Directoral.

Artículo 2°.- ENCÁRGUESE a la Sub Unidad de Atención Integral Especializada Pediátrica y Sub Especialidades, la implementación de la Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Pubertad Precoz, aprobado con la presente resolución.

Artículo 3°.- ENCÁRGUESE a la Unidad de Gestión de la Calidad, la evaluación del cumplimiento de la presente Guía de Práctica Clínica.

Artículo 4°.- DISPONER que se realice la publicación de la presente Resolución en la página web de la Institución conforme a las normas de Transparencia y de Acceso a la Información Pública.

REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y CÚMPLASE

insn Instituto Nacional de Salud del Niño
San Borja
Dra. Zulema Tomás Gonzáles
DIRECTORA GENERAL

EZTG/BSPB
Distribución:
Cc
() DA
() UAIE
() UGC
() UAJ
() UTI
() Archivo



PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Pubertad Precoz

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA PUBERTAD PRECOZ

SUB UNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA PEDIATRÍA Y SUB ESPECIALIDADES



Elaborado por:	Revisado por:	Aprobado por:
Equipo técnico de la Sub Unidad de Atención Integral Especializada Pediátrica y Sub Especialidades del Servicio de Endocrinología	<ul style="list-style-type: none"> Unidad de Atención Integral Especializada Sub Unidad de Atención Integral Especializada Pediátrica y Sub Especialidades Unidad de Gestión de la Calidad 	Dra. Zulema Tomás González Directora de Instituto Especializada del Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja



Fecha : Enero 2018

Código : GPC-001/INSN-
SB/SUAIEPPSE-EE-V.01

Página : 1 de 30

Dra. Sheyla Alegre Bariona
 Dra. Sheyla Alegre Bariona
 Endocrinología Pediátrica
 CMP 59234 RNE 030747





Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Pubertad Precoz

ÍNDICE

I.-FINALIDAD	4
II.-OBJETIVO	4
III.-ÁMBITO DE APLICACIÓN	4
IV.-DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA PUBERTAD PRECOZ	4
4.1. NOMBRE Y CÓDIGO.....	4
V.- CONSIDERACIONES GENERALES	5
5.1. DEFINICIÓN	5
5.2. ETIOLOGÍA.....	5
5.3. FISIOPATOLOGÍA.....	9
5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	11
5.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADO	11
5.5.1. Medio ambiente	11
5.5.2. Estilos de vida.....	12
5.5.3. Factores hereditarios.....	12
VI.-CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS	13
6.1. CUADRO CLINICO	13
6.1.1. Signos y síntomas	13
6.1.2. Interacción cronológica	15
6.1.3. Gráficos, diagramas o fotografías	15
6.2. DIAGNOSTICO	17
6.2.1. Criterios de diagnósticos.....	17
6.2.2. Diagnóstico diferencial	17
6.3. EXAMENES AUXILIARES.....	17
6.3.1. De Patología clínica.....	17
6.3.2. De imágenes.....	19
6.3.3. De exámenes especiales complementarios	19
6.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA.....	20
6.4.1. Medidas generales y preventivas.....	20
6.4.2. Terapéutica.....	20
6.4.3. Efectos adversos o colaterales del tratamiento	24



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Pubertad Precoz

6.4.4. Signos de alarma.....	25
6.4.5. Criterios de Alta	25
6.4.6. Pronóstico.....	25
6.5. COMPLICACIONES.....	25
6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA	25
6.7. FLUXOGRAMA	26
VII.-ANEXOS	27
VIII.-Referencias Bibliográficas.....	28



Fecha: Enero 2018

Código: GPC-001/INSN-SB/SUAIEPPSE-EN-V.01

Página: Página 3 de 30

Dra. Sheyla Alegre Pariera
Endocrinología Pediátrica
CMP 59294 RNE 030747





I.-Finalidad

Establecer los parámetros para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con pubertad precoz que demandan atención especializada, contribuyendo a su vez como medio de referencia en el manejo integral del paciente con diagnóstico de pubertad precoz a nivel nacional.

II.-Objetivo

- Lograr uniformidad de criterios diagnósticos y terapéuticos en el manejo integral del paciente con Pubertad precoz.
- Contribuir al cumplimiento de los objetivos funcionales y estratégicos del INSN San Borja según la normatividad vigente del Ministerio de Salud.
- Disminuir la variabilidad de la práctica clínica en la Sub Unidad de Atención Integral Especializada Pediátrica y Sub Especialidades del Servicio de Endocrinología del INSN San Borja.

III.-Ámbito de Aplicación

Se aplicará en los Servicios de la Sub Unidad de Atención Integral Especializada Pediátrica y Sub Especialidades y demás servicios que estén involucrados en el diagnóstico y tratamiento del paciente con Pubertad precoz del Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja.

IV.-Diagnóstico y Tratamiento de la Pubertad Precoz

4.1. NOMBRE Y CÓDIGO

- Pubertad precoz (E30.1)



V.- Consideraciones Generales

5.1. Definición

La pubertad precoz se define tradicionalmente como el inicio del desarrollo sexual secundario antes de la edad de ocho años en las niñas y antes de los 9 años en los niños. Estos límites son de 2 a 2,5 desviaciones estándar (DE) por debajo de la media de edad de inicio de la pubertad ⁽¹⁾.

El primer signo es el inicio de la telarquia en la niña y el aumento testicular mayor igual a 4cc en el niño, precedido o acompañado de una aceleración de la velocidad de crecimiento y, después de un tiempo variable, de la aparición de vello pubiano y axilar ⁽²⁾.

La media de edad de inicio de la pubertad es alrededor de 10,5 años en las niñas y 11,5 años en los varones ⁽¹⁾.

5.2. Etiología

La pubertad precoz central (PPC), también conocida como la pubertad precoz gonadotrofinas dependiente, es causada por la maduración temprana del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal ⁽¹⁾. La pubertad precoz central (PPC), se caracteriza por la maduración secuencial de forma armónica de los senos y vello púbico en las niñas, y aumento de los testículos, del pene y vello púbico en los niños ⁽¹⁾.

En las mujeres, la mayoría de los casos (alrededor de 80% a 90 %) de pubertad precoz central (PPC) es idiopática, en varones sólo en el 25 a 60 % de los casos son de pubertad precoz central (PPC) idiopática ^(1,3), el resto se asocia con una lesión subyacente del sistema nervioso central (SNC), es decir la pubertad precoz central es patológica hasta en el 40 a 75 % de los casos en los niños, en comparación con 10 a 20 % en las niñas ^(1,4).

La etiología orgánica es más frecuente (40% a 75%) en los niños, una condición que se conoce como PPC neurogénica ^(1,3, 5,6).

De los tumores que causan pubertad precoz central en niños, el hamartoma hipotalámico es el más común ⁽⁷⁾.

Los niños adoptados internacionalmente parecen estar en mayor riesgo de pubertad precoz central (PPC), la razón de esto no está clara, pero se plantea la hipótesis de que la privación nutricional en la vida temprana seguida de aumento de la adiposidad después de la



Dra. Sheyla Alegre Pariona
Endocrinología Pediátrica
CMP 59234 RNE 030747



Fecha: Enero 2018

Código: GPC-001/INSN-SB/SUAIEPPSE-EN-V.01

Página: Página 5 de 30



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Pubertad Precoz

adopción desencadena cambios físicos y endocrinos de la pubertad antes de lo que habría ocurrido de otro modo ⁽³⁾.

El hipotiroidismo primario severo y de larga duración puede, aunque raramente, presentarse como una pubertad precoz (síndrome de Van Wyk-Grumbach) a través de mecanismos no completamente aclarados, pero que podrían afectar tanto a la hipófisis como a la gónada. Clínicamente, las niñas suelen presentar telarquia con galactorrea, por aumento concomitante de prolactina por acción de TRH (hormona hipotalámica estimulante de la secreción de TSH) y sangrados vaginales recurrentes; por su parte, los niños suelen mostrar incremento prematuro del volumen testicular. Estos signos puberales desaparecen con el tratamiento con Levotiroxina. La peculiaridad clínica de esta rara forma de Pubertad precoz es que, a diferencia de las demás, cursa con enlentecimiento del crecimiento y retraso de la edad ósea ⁽⁸⁾.

La pubertad precoz periférica (PPP), también conocida como pubertad precoz independiente de gonadotropinas ⁽¹⁾. Se caracteriza por la aparición de mamas o vello púbico sin un patrón cronológico habitual, debido a que su mecanismo es la producción de esteroides sexuales por parte de las gónadas, glándulas suprarrenales, o tumores, entre otros, sin haber activación central del eje Hipotálamo-Hipófisis-Gonadal ^(8,9). Las Pubertades precoces periféricas pueden ser isosexuales si son apropiadas para el género del niño ^(1,9) o contra sexuales, cuando son inapropiadas para el género del niño, con la virilización de las niñas y la feminización de los niños ^(1,9).

5.2.1. CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE LA PUBERTAD PRECOZ CENTRAL O DEPENDIENTE DE GONODATROFINAS (1, 2, 5,10)

Pubertad precoz central idiopática (80-90 % en niñas con PCC y un 25-60 % de niños con PPC)

- Esporádica
- Familiar

Genéticas

- Activación de mutaciones en los genes KISS1R y KISS1
- Inactivación de las mutaciones en el gen MKRN3 (PPC familiar)
- Anomalías cromosómicas



Tumores del SNC

- Hamartoma hipotalámico.
- Glioma óptico (Neurofibromatosis tipo I)
- Astrocitomas
- Ependimomas
- Tumor pineal
- Craneofaringioma

Otros trastornos del SNC

- Infecciones de SNC (Meningitis, Encefalitis)
- Traumatismos de SNC
- Abscesos cerebrales
- Enfermedad granulomatosa del SNC
- Quistes supraselares (quistes subaracnoideos)
- Hidrocefalia
- Microcefalia
- Craneosinostosis
- Parálisis cerebral
- Esclerosis tuberosa, síndrome de Sturge- Weber
- Radiación de SNC

Secundaria a la sensibilización del eje (secundaria a la exposición crónica a las hormonas esteroideas sexuales)

- Hiperplasia suprarrenal → tratamiento tardío de la hiperplasia suprarrenal congénita forma virilizante simple.
- S. de McCune-Albright.
- Tumores gonadales o suprarrenales.
- Exposición prolongada a esteroides sexuales exógenos

Hipotiroidismo (síndrome de Van Wyk-Grumbach)



Fecha: Enero 2018	Código: GPC-001/INSN-SB/SUAIEPPSE-EN-V.01	Página: Página 7 de 30
-------------------	---	------------------------

Dra. Sheyla Alegre Pariona
Endocrinología Pediátrica
CMP 59234 RNE 030747





5.2.2. CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE LA PUBERTAD PRECOZ PERIFERICA O INDEPENDIENTE DE GONADOTROFINAS

A) Niño

Genética

- Activación de la mutación en el gen del receptor de LH (Pubertad precoz familiar en varones o testotoxicosis).
- Hiperplasia suprarrenal congénita.
- Mutación gen DAX1

Adquirida

- Tumor testicular (tumor de las células de Leydig → considerar si aumento del tamaño testicular es asimétrico).
- Tumor suprarrenal (virilizantes o feminizantes).
- Tumores de las células germinales productores de β -HCG.
- Esteroides sexuales exógenos

B) Niña

Genética

- Síndrome de McCune-Albright (muy raro en niños).

Adquirida

- Quiste ovárico.
- Tumor ovárico (Tumores de células de la granulosa juvenil, Tumores de célula teca-granulosa).
- Tumor suprarrenal (virilizantes o feminizantes).
- Esteroides sexuales exógenos (cremas con estradiol).

C) Niño/Niña

- Hipotiroidismo primario (excepcional)

5.2.3. VARIANTES NORMALES NO PROGRESIVAS

- Telarquia prematura.
- Adrenarca prematura.
- Menarca prematura.



5.3. FISIOPATOLOGÍA

La pubertad es el periodo del desarrollo humano en el que tienen lugar los cambios biológicos y somáticos que marcan una transición entre la infancia y la edad adulta ^(8,11).

Hay importantes cambios físicos, funcionales, psicológicos y relacionales.

Se caracteriza por la aparición y desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, la finalización del crecimiento somático, la adquisición de la capacidad reproductora y el logro de la talla final ⁽¹¹⁾.

La gonadarquia es impulsado por un aumento en la secreción pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) del hipotálamo, lo que resulta en aumentos tanto en frecuencia como en amplitud de pulsos de secreción de hormona luteinizante (LH).

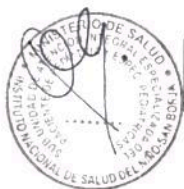
La GnRH estimula las células gonadotropas de la hipófisis anterior para secretar la hormona foliculoestimulante (FSH) y LH, que a su vez estimulan la esteroidogénesis sexual y la gametogénesis en las gónadas ⁽¹²⁾.

El eje hipotálamo-hipófisogonadal (HHG) se activa en la vida fetal, hacia la mitad de la gestación y es posteriormente inhibido por el retrocontrol negativo de las hormonas placentarias, principalmente por el estradiol; por lo que, al nacimiento, el nivel sérico fetal de gonadotropinas es bajo. La desaparición de los esteroides placentarios después del nacimiento permite la reactivación del eje HHG, a partir aproximadamente de la 1ª semana de vida postnatal, y se mantiene activo durante los primeros meses de vida, lo que se conoce como mini-pubertad ⁽⁸⁾. La duración de esta actividad es variable, en los niños las concentraciones de gonadotrofinas disminuyen a valores prepuberales entre los 6-9 meses.

En las niñas los valores de LH disminuyen aproximadamente a la misma edad que en los varones, pero la FSH puede permanecer elevada hasta los 2 años ^(1,8). Después de la mini pubertad, el eje HHG permanece quiescente, como consecuencia de una supresión activa de la secreción de GnRH (hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas), hasta que se aproxima el tiempo de la pubertad, momento en que se reactiva la secreción pulsátil de GnRH y, con ella, la de LH y FSH ⁽⁸⁾.

La pubertad precoz central resulta de una temprana activación del eje Hipotálamo-hipofisario- gonadal.

Teóricamente, la pubertad puede comenzar como resultado de la aparición de activadores de la secreción de GnRH o la supresión de inhibidores de la secreción de GnRH. La evidencia sugiere que ambos mecanismos están involucrados en el inicio de la pubertad ⁽¹²⁾.

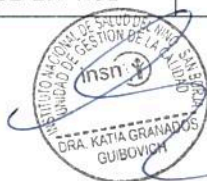


Fecha: Enero 2018

Código: GPC-001/INSN-SB/SUAIEPPSE-EN-V.01

Página: Página 9 de 30

Dra. Sheryla Alegre Pariona
Endocrinología Pediátrica
CMP 59294 RNE 030747





Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Pubertad Precoz

- **Activadores de la secreción de GnRH:** se sabe que el glutamato estimula la actividad neuronal de la GnRH en modelos animales, pero no está claro si el glutamato está directamente implicado en la determinación de la edad puberal.

Otro factor estimulante, kisspeptina, parece tener un papel importante en el inicio de la pubertad en humanos. Kisspeptina es secretada por neuronas en el hipotálamo y estimula potentemente la secreción hipotalámica de GnRH. En humanos, las mutaciones de pérdida de función en KISS1, que codifica la preprohormona kisspeptina, o en KISS1R (anteriormente GPR54), que codifica el receptor de kisspeptina, causan falta de desarrollo puberal debido al Hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático.

Las expresiones del ARNm hipotalámico KISS1 y del péptido kisspeptina parecen aumentar a lo largo de la transición puberal en modelos animales, lo que sugiere que kisspeptina puede ser una señal instructiva clave en el inicio de la pubertad ⁽¹²⁾.

La señalización por la neurocinina B también parece ser un estímulo importante para el inicio puberal. En los humanos, las mutaciones en TAC3, que codifica la preprohormona de la neurocinina B, y TACR3, que codifica el receptor primario de la neuroquinina B, también causan Hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático. Hallazgos sugieren que la señalización por la neurocinina B puede tener un papel específico en la activación del sistema endocrino reproductivo en el momento de la pubertad ⁽¹²⁾.

- **Inhibidores de la secreción de GnRH:** El neurotransmisor ácido gamma-amino butírico (GABA) parece jugar un papel importante en estas vías inhibitorias. En los monos rhesus, la secreción de GABA en el hipotálamo disminuye a lo largo de la transición puberal, y la alteración farmacológica de la señalización a través del receptor GABA induce la pubertad temprana ⁽¹²⁾.

Se ha encontrado que las mutaciones de pérdida de función en el gen MKRN3 son una causa genética de la pubertad precoz ⁽¹²⁾. MKRN3 está impreso en la madre, es decir, solo se expresa el alelo paterno; las mutaciones en MKRN3 por lo tanto causan pubertad precoz solo si son heredadas del padre. MKRN3 codifica makorin ring finger protein 3, una proteína que puede tener un papel en ubiquitination (adición de la proteína ubiquitin a proteínas de destino, que aún no se han identificado). Se han encontrado mutaciones en MKRN3 en aproximadamente un tercio de los casos familiares de pubertad precoz y alrededor del 3 % de los casos esporádicos ⁽¹²⁾.



5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

La pubertad precoz es una de las condiciones más comunes encontradas en la práctica de la endocrinología pediátrica, afecta hasta 29 por cada 100 000 niñas al año ⁽¹³⁾, 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% ⁽¹⁴⁾. La pubertad precoz central (PPC) es más frecuente en las mujeres que en los varones, y mientras que es predominantemente idiopática en las niñas, en los varones es generalmente de causa orgánica o patológica. La PPC ocurre en 1 de 5000 a 10 000 niños, y es 5 a 10 veces más común en mujeres que en varones.

En un estudio de Estados Unidos basado en la población, el desarrollo de mamas y/o vello púbico estaba presente a los ocho años en el 48 por ciento de las niñas afroamericanas y el 15 por ciento de las niñas blancas. A los siete años de edad, las proporciones fueron del 27 por ciento y el 7 por ciento, respectivamente ⁽¹⁾.

En un estudio basado en la población de datos de registros nacionales daneses de 1993 a 2001, la incidencia de pubertad precoz fue de 20 por cada 10.000 niñas y menos de 5 por cada 10.000 niños ⁽¹⁾.

En un estudio realizado en el Perú por Valdivia F, donde evaluó a 48 niños con pubertad precoz, encontró que el 97.9% correspondieron a pubertad precoz central y siendo más frecuente en el sexo femenino con 87,23% ⁽¹⁵⁾.

5.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADO

5.5.1. Medio ambiente

Unos ambientes socioeconómicos favorables se asocian a un desarrollo puberal más temprano; por el contrario, condiciones socioeconómicas desfavorables condicionan un desarrollo puberal más tardío ⁽⁸⁾.

Aunque algunos estudios sugieren un gradiente norte sur en la edad de la menarquia (más tardía en las latitudes norte) y la posibilidad de un efecto inhibitorio de la luz mediado por la melatonina sobre el desarrollo puberal, los efectos de la luz, el clima y la latitud en humanos son inciertos ⁽⁸⁾.

La exposición a un estrógeno exógeno o a la testosterona puede causar pubertad precoz periférica.



Dra. Sheyla Alegre Pariona
Endocrinología Pediátrica
CMP 59234 RNE 030747

Fecha: Enero 2018	Código: GPC-001/INSN-SB/SUAIEPPSE-EN-V.01	Página: Página 11 de 30
-------------------	---	-------------------------





PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Pubertad Precoz

Es importante preguntar acerca de la posible exposición a los estrógenos, incluyendo la disponibilidad de píldoras anticonceptivas orales, cremas a base de estrógeno, fitoestrógenos, y de productos químicos disruptores endocrinos, que pueden tener un vínculo con la tendencia secular hacia la pubertad precoz. Los fitoestrógenos derivados de plantas comparten la estructura química con los estrógenos y se encuentran en la soya, incluyendo también las fórmulas infantiles de soya ⁽¹⁶⁾.

5.5.2. Estilos de vida

La nutrición parece ser uno de los principales factores determinantes del momento de inicio puberal, una interrelación probablemente mediada por la leptina liberada por los adipocitos; aunque, otras sustancias, como glucosa, insulina o ghrelina podrían también actuar como fuentes de información para el hipotálamo del estado nutricional ⁽⁸⁾.

El exceso de grasa subcutánea y el aumento del índice de masa corporal (IMC) durante el periodo prepuberal se asocian con un incremento en el riesgo de presentar una pubertad temprana, especialmente en niñas, y podrían ser uno de los factores implicados en la aceleración puberal observada en algunos países occidentales con tasas crecientes de obesidad infantil en las últimas décadas ⁽⁸⁾.

5.2.3. Factores hereditarios

La influencia genética en la edad de inicio puberal ha sido plenamente demostrada mediante estudios familiares y de concordancia entre gemelos monocigóticos; no obstante, sus bases genéticas no han sido claramente establecidas. Se han identificado polimorfismos en determinados genes que parecen estar relacionados con el momento de la menarquia [receptor de andrógenos, receptor alfa de estrógenos, CYP17 o proteína transportadora de esteroides sexuales (SHBG), entre otros]. Más recientemente mediante estudios de asociación del genoma completo (GWAS), se han identificado más de 100 loci relacionados con el momento de la menarquia; entre los más importantes, uno en 6q21 (región próxima a LIN28B) y otro en 9q31.2 (región intergénica) ⁽¹⁾.

También, recientemente, se ha demostrado que mecanismos epigenéticos, modulan la interrelación entre genética y ambiente para poner en marcha la pubertad.

Fecha: Enero 2018

Código: GPC-001/INSN-SB/SUAIEPPSE-EN-V.01

Página: Página 12 de 30

Dra. Sheyla Alegre Pariona
Endocrinología Pediátrica
CMP 59294 RNE 030747



Las diferencias en la edad de inicio puberal entre razas y etnias, al igual que ocurre entre diferentes áreas geográficas, es, probablemente, un reflejo de la combinación de factores genéticos, socioeconómicos y ambientales, cuya influencia individual es difícil de establecer; no obstante, determinadas razas, como la negra, en condiciones de vida similares, parecen mostrar una tendencia a una maduración más temprana ⁽¹⁾.

VI. Consideraciones Específicas

6.1. CUADRO CLINICO

6.1.1. Signos y síntomas

La pubertad precoz central se caracteriza por la aparición de los caracteres secundarios de forma armónica, similar a la cronología de la pubertad normal pero más temprana, debido a la activación del eje hipotálamo-hipófisis- gonadal como mecanismo principal ^(8, 9, 17).

La primera manifestación de la pubertad en la niña, en el 90% de los casos, es el crecimiento mamario, el que puede ser unilateral o bilateral. Existe alrededor de un 10% en que el inicio del desarrollo puberal es con la aparición del vello púbico ⁽¹⁷⁾.

El primer signo de desarrollo puberal en el varón, es el crecimiento testicular (4ml) como resultado del desarrollo de los tubos seminíferos. En conjunto se produce el cambio escrotal, en el que la piel escrotal se hace más rugosa y de color rojizo oscuro. Estos cambios se deben al aumento en los niveles de testosterona (95% testicular y 5% adrenal). Posterior a las primeras manifestaciones de desarrollo puberal, le sigue la aparición del vello púbico y el crecimiento peneano, el que comienza a desarrollarse entre los 12 a 18 meses después del crecimiento testicular, primero en longitud y después en grosor.

El crecimiento del vello axilar aparece 2 años después de aparecer el vello púbico y va seguido del vello facial ⁽¹⁷⁾.

La pubertad precoz periférica (PPP) dependen del tipo de esteroide sexual responsable, no existe inicialmente activación del eje HHG aunque puede ocurrir más tarde en forma secundaria al aumento de estrógenos periféricos ^(8,17).

En las niñas, la pérdida de la secuencia normal en la aparición de los caracteres sexuales secundarios supone que, por ejemplo, el primer signo de desarrollo puberal pueda ser una menstruación, sin un claro desarrollo mamario previo ni aceleración del crecimiento, debido a que su mecanismo es la producción de esteroides sexuales por parte de las gónadas, glándulas suprarrenales, o tumores, entre otros, sin haber activación central ⁽⁸⁾.



Dra. Shelya Alegre Pariona
Endocrinología Pediátrica
CMP 59294 RNE 030747



Fecha: Enero 2018

Código: GPC-001/INSN-
SB/SUAIEPPSE-EN-V.01

Página: Página 13 de 30



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Pubertad Precoz

El hallazgo de hiperpigmentación areolar precoz con desarrollo mamario todavía incompleto es sugerente de rápida y marcada elevación de los niveles séricos de estrógenos. La presencia de un sangrado vaginal en ausencia completa de telarquia es más sugerente de una causa local (agresión sexual, cuerpo extraño o tumor vaginal) que de una verdadera Pubertad precoz. Un acné severo, de rápida progresión y, especialmente, el agrandamiento del clitoris (virilización) debe hacernos sospechar la presencia de un tumor productor de andrógenos ⁽⁸⁾.

El vello pubiano que aparece precozmente y progresa lentamente, en ausencia de telarquia ni de otros signos de virilización, no sugiere PP central ni periférica, sino un incremento leve de la producción suprarrenal de andrógenos, habitualmente una adrenarquia prematura aislada (hiperplasia suprarrenal congénita de presentación tardía o una variante de la normalidad) ⁽⁸⁾.

En el caso de los varones, es muy característico de la pubertad precoz periférica (PPP), el desarrollo progresivo de signos de virilización, como sería el incremento del tamaño del pene, sin un aumento significativo del tamaño testicular ⁽⁸⁾.

En algunos casos (testotoxicosis, restos adrenales testiculares, tumores productores de gonadotropina coriónica –HCG), el volumen testicular puede incrementarse ligeramente (4-8 mL), pero, en cualquier caso, es un volumen inadecuado para el grado de desarrollo de los caracteres sexuales secundarios.

Al igual que en las niñas, el vello pubiano moderado que aparece precozmente y progresa lentamente, en ausencia de agrandamiento testicular o del pene, no sugiere pubertad precoz central ni periférica, sino adrenarquia prematura aislada.

El desarrollo de signos feminizantes (ginecomastia marcada) es excepcional, pero puede producirse en el contexto de exposición a una fuente externa de estrógenos o en raros casos de tumores testiculares (tumor de células de Sertoli asociado al síndrome de Peutz-Jegher) o adrenales productores de estrógenos ⁽⁸⁾.

Los pacientes con las siguientes características siempre deben ser evaluados ⁽⁶⁾:

- Desarrollo temprano y / o acelerado de características sexuales secundarias en ambos sexos.
- Velocidad de crecimiento por encima del valor esperado para el género y la edad y/o talla por encima del canal genético familiar.

6.1.2. Interacción cronológica

A) Pubertad precoz en las niñas ⁽²⁶⁾:

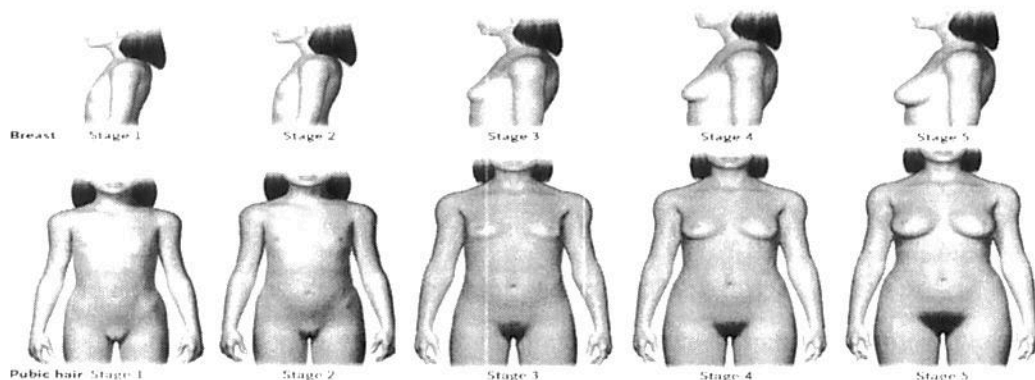
- La primera y más obvia señal de la pubertad precoz suele ser la ampliación de mama, que inicialmente puede ser unilateral.
- El vello púbico y axilar puede aparecer antes, aproximadamente al mismo tiempo o mucho después de la aparición del tejido mamario. El olor axilar generalmente comienza aproximadamente al mismo tiempo que la aparición del vello púbico.
- La menarca es un evento tardío y generalmente no ocurre hasta 2-3 años después del inicio del agrandamiento mamario.
- El crecimiento puberal se produce temprano en la pubertad femenina y generalmente es evidente en el momento de la evaluación inicial.

B) Pubertad precoz en niños ⁽²⁶⁾:

- La evidencia más temprana de la pubertad es la ampliación testicular, un hallazgo sutil que a menudo pasa desapercibido para los pacientes y los padres.
- Crecimiento del pene y el escroto y generalmente ocurren al menos un año después de la ampliación testicular.
- El crecimiento lineal acelerado (el crecimiento de crecimiento puberal) ocurre más tarde en el curso de la pubertad masculina que en la pubertad femenina, pero a menudo ocurre cuando se observan otros cambios físicos.

6.1.3. Gráficos

Figura N° 1. Escala de Tanner en niñas



Fuente: Jean-Claude Carel & Juliane Léger. N Engl J Med 2008; 358:2366-2377 (27)

Fecha: Enero 2018

Código: GPC-001/INSN-SB/SUAIEPPSE-EN-V.01

Página: Página 15 de 30



[Signature]
Dra. Gheyli Alegre Parada
Endocrinología Pediátrica
CMP 59234 RNE 030747

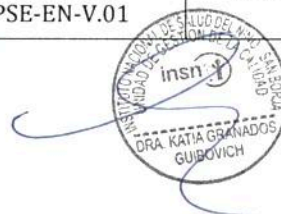
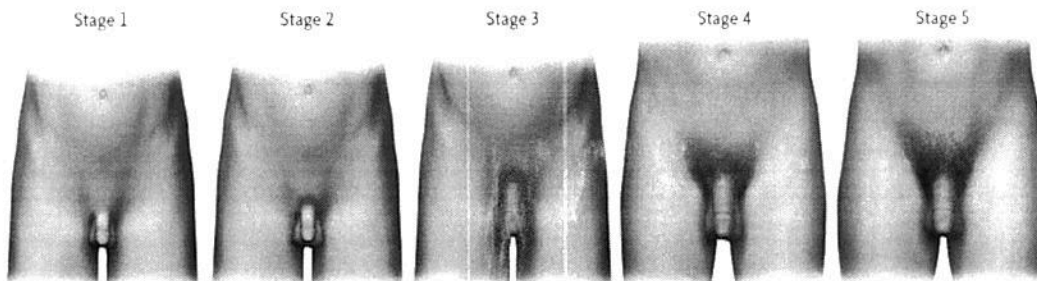


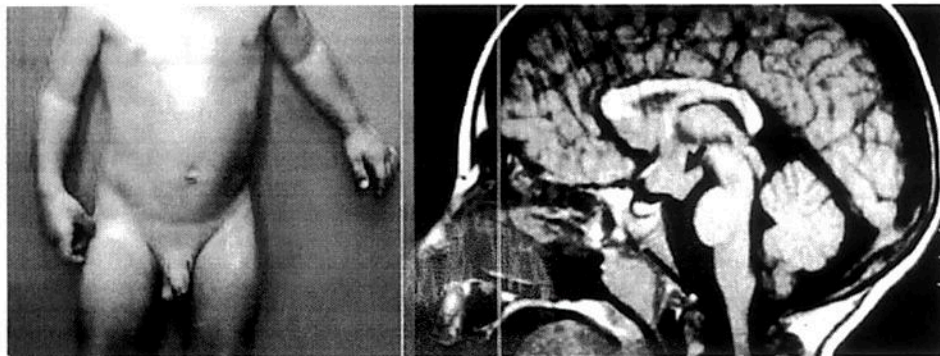


Figura N° 2. Escala de Tanner en niños



Fuente: Jean-Claude Carel & Juliane Léger. N Engl J Med 2008; 358:2366-2377 (27)

Figura N° 3. Pubertad precoz central orgánica por hamartoma hipotalámico.



Fuente: Pozo Román, Muñoz Calvo MT. Pediatr Integral 2015; XIX (6): 389 – 410 (8)

Figura N° 4. Niña de 3 años con crecimiento mamario durante un año.



Fuente: Hasina Akhtar, Kaberi Guha, Ziban Nahar. TAJ 2008; 21(2): 177-179 (28)



6.2. DIAGNOSTICO

6.2.1. Criterios de diagnósticos

- a) **Clínico:** está basado en el cuadro clínico ya descrito y además tener una edad ósea que supere dos desviaciones estándar (2 DE) más allá de la edad cronológica (1,5).
- b) **Bioquímico:** Medición de valor basal de la Hormona Luteinizante (LH) más de 0,3mIU/ml (0,3 UI/L) en ambos sexos se consideran puberal (por quimioluminiscencia-ICMA), o Test de estimulación con GnRh con respuesta puberal, con pico de LH de más de 3.3 - 5 mUI/ml (UI/L) después de estimulación con GnRh, los cuales indican activación del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal (1,5).

6.2.2. Diagnóstico diferencial

- **Pubertad adelantada o temprana:** Consiste en una variante de la normalidad en la que el desarrollo puberal se inicia antes de los 9 años en las niñas y de los 10 años en los niños. Esta situación está fundamentalmente influida por factores genéticos, aunque en los últimos años se aprecia un aumento de incidencia, paralelo al aumento de inmigración y de la prevalencia de obesidad (18).
- **Telarquia precoz aislada:** desarrollo mamario en las niñas de menos de ocho años sin ningún otro signo de pubertad (7).
- **Pubarquia precoz aislada:** es la aparición de vello sexual púbico, sin otros signos de pubertad, antes de los ocho años en las niñas y de nueve en los niños. A veces se acompaña de axilarquia, acné leve y olor corporal apocrino (7).

6.3. EXAMENES AUXILIARES

6.3.1. De Patología clínica

- Medición de valor basal de la **Hormona Luteinizante (LH) más de 0,3 mIU/ml (0,3 UI/L)** en ambos sexos se consideran puberal (por quimioluminiscencia-ICMA), para documentar la activación del eje gonadal (5).
- **Test de estimulación con GnRh: (Medir LH y FSH basal, a los 30 y 60 minutos postestímulo):** c/ 100 µg/m2 de LHRH. Para la mayoría de ensayos, un valor de 3,3 a 5 mUI/ml define el límite superior de la normalidad para los valores de LH estimulada en niños prepúberes.

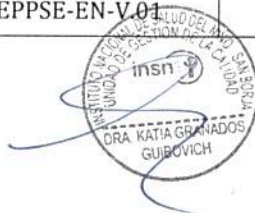
Fecha: Enero 2018

Código: GPC-001/INSN-SB/SUAIEPPSE-EN-V.01

Página: Página 17 de 30



Dra. Sheyla Alegre Pariona
Endocrinología Pediátrica
CMP 59294 RNE 030747





Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Pubertad Precoz

Concentraciones de LH estimulada por encima de este rango normal sugieren PPC (1,19). Entonces un **pico de LH de más de 3.3 - 5 mIU / ml (IU / L) después de estimulación con GnRh indica activación del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal**. Otros criterios incluyen una **relación de pico de LH / FSH de más de 0,66** después de la GnRH (1, 10, 20).

La medición de la FSH basal o post- estímulo de GnRH no es útil en el diagnóstico de la Pubertad precoz central, pero cuando los niveles son bajos o suprimidos, sugieren fuertemente el diagnóstico de la pubertad precoz periférica. (5)

Las concentraciones de FSH son más altos en niñas y niños con Pubertad precoz central en comparación con las variantes puberales, pero hay un gran solapamiento entre estos grupos de niños (1).

En las niñas, los **niveles séricos de Estradiol** no se usan para diagnosticar PPC, teniendo en cuenta su baja sensibilidad y gran solapamiento entre prepúberes normales y púberes(5).

Sin embargo, se encuentra muy elevada en tumores ováricos y suprarrenales productores de estrógenos, así como en quistes ováricos asociados a síndrome de McCune-Albright (21).

- En los niños, **Testosterona total** en suero es sensible para diagnosticar pubertad precoz, pero insuficiente para determinar el diagnóstico diferencial entre pubertad precoz central y periférico, que se establece a partir de los niveles de LH (5).
- **β -hCG**, se recomienda medir siempre en varones, ya que existen tumores de células germinales que secretan hCG (gonadotropina coriónica humana - exclusivamente en niños varones (1,5).

- **DHEA-S, androstendiona (D4) y 17-OH-progesterona:** útiles en el niño con sospecha de pubertad precoz. Valores anormalmente elevados sugieren **patología suprarrenal**.

Si se detectan cifras de **DHEA-S por encima de 700 μ g/dL en un niño/a en edad prepuberal, es altamente sugerente de tumor suprarrenal**. Por otro lado, estas hormonas también se determinarán en aquellas niñas en las que la aparición de vello púbico y/o axilar haya sido muy anterior a la del botón mamario, junto con aceleración del crecimiento y de la edad ósea (pudiendo ser una hiperplasia suprarrenal no tratada, que secundariamente ha producido una activación central de la pubertad) (21, 22).

- **Test de estimulación con ACTH** para descartar **Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica** de presentación tardía en algunos casos (8, 21).
- **TSH, T4 libre: hipotiroidismo** en el síndrome de Van-Wyk-Grumbach o posible hipertiroidismo en el Síndrome de McCuneAlbright (8).



6.3.2. De imágenes

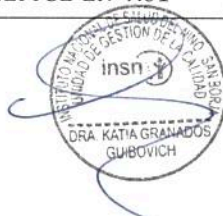
- **Edad ósea:** (EO) se obtiene con una radiografía de la muñeca de la mano no dominante y estima por diferentes métodos, de los cuales Greulich y Pyle es el más comúnmente utilizados. Suele ser la primera prueba complementaria a realizar ante la sospecha de una PP. En los pacientes con pubertad precoz, la EO a menudo está avanzada, y cuando el avance, supera **ya sea 01 año o dos desviaciones estándar (2DE)** más allá de la edad cronológica, se considera significativa. La EO se utiliza para predecir la estatura adulta por el **método de Bayley-Pinneau**, aunque este método tiene baja exactitud. Tablas de Bayley-Pinneau para edad ósea promedio se deben preferir a los que utilizan la edad ósea acelerada, ya que este último sobreestima la talla adulta final ^(1,5).
- **Ecografía pélvica:** Longitud uterina de **> 34 mm**, una relación **de cuerpo/cuello uterino superior a 1**, presencia de línea endometrial, la media del **volumen ovárico > 1.2 cc** tenía 81% - 82% de sensibilidad y 95 - 99% de especificidad según algunos estudios ⁽²³⁾ y según otros autores la media de los volúmenes de ambos ovarios que tiene como punto de corte 1 cc, con 100% de sensibilidad y especificidad para diferenciar una niña prepuberal de otra con PPC ^(2, 23, 24). La presencia de folículos ováricos no es específica de PPC, pero la presencia de 6 o más folículos de más de 10 mm de diámetro puede ser indicativa de inicio de pubertad ^(2, 23, 24).
- **RMN de hipófisis con contraste:** Se recomienda en todos los niños con PPC y en las niñas menores de 6 años de edad, ya que hay mayores tasas de anomalías del sistema nervioso central en estos grupos de pacientes ⁽¹⁾. A pesar de ello, otros autores han sugerido la realización de este tipo de estudio a todas las niñas con PPC, ya que opinan que no existe ningún dato clínico, incluida la edad, que ayude a predecir la etiología subyacente ⁽²⁾. Por lo tanto, hoy en día se acepta que la RMN debe realizarse para **todos los casos** porque los **tumores intracraneales pueden causar PPC en todas las edades**.
- **Ecografía suprarrenal:** sospecha de patología suprarrenal como causa de pubertad precoz periférica ⁽²⁵⁾.
- **Survey óseo:** para descartar displasia fibrosa polioestótica (asociada a síndrome de McCune-Albright) ⁽²¹⁾.

6.3.3. De exámenes especiales complementarios

Algunos pacientes pueden requerir examen complementario con fondo de ojo y campimetría.

Fecha: Enero 2018	Código: GPC-001/INSN-SB/SUAIEPPSE-EN-V.01	Página: Página 19 de 30
-------------------	---	-------------------------

Dra. Sheyla Alegre Pariona
Endocrinología Pediátrica
CMP 59294 RNE 030747





6.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

6.4.1. Medidas generales y preventivas

El tratamiento de la pubertad precoz debe estar encaminado a solucionar la causa que provoca la maduración precoz del eje hipotálamohipofisogonadal. Establecer la etiología debe ser prioritario en todos los pacientes. La indicación de un tratamiento específico (cirugía, corticoides, levotiroxina, etc.) será fácil en las pubertades precoces secundarias o periféricas y más controvertido en la pubertad precoz idiopáticas ⁽⁷⁾.

Uno de los objetivos del tratamiento es permitir que el niño crezca a una altura adulta normal; así como aliviar el estrés psicosocial debido a esta enfermedad, como por ejemplo la preocupación de los padres ante la menstruación temprana, lo que puede ser angustiante para una niña ⁽²⁹⁾.

Los médicos, médicos pediatras y sub-especialistas deben tener presente lo siguiente:

- Evaluar y hacer detección de los signos de desarrollo puberal (según los estadios de Tanner) en niños y niñas que van para una atención pediátrica por otra causa, que nos permita detectar de forma precoz los signos de desarrollo puberal.
- Evaluar curvas de crecimiento de niños y niñas que nos ayude a detectar tempranamente aumento de velocidad de crecimiento, talla por encima de la talla genética o talla diana.
- Identificar factores de riesgo de forma temprana para pubertad precoz para hacer seguimiento cercano de estos pacientes y lograr un diagnóstico y tratamiento oportuno.

6.4.2. Terapéutica

a) Terapéutica de la pubertad precoz central

✓ Análogos de GnRH

Los **Análogos de GnRh** son unos decapeptidos sintéticos que se unen al receptor de GnRH en la hipófisis con más estabilidad y duración, y es resistente a la degradación por proteasas, lo que prolonga su vida media ⁽⁵⁾.

Tiene un efecto de estimulación transitoria inicial de la secreción de gonadotropinas por la hipófisis ⁽¹⁾ y un efecto inhibitor cuando se usan de forma crónica (efecto Knobil) produciéndose una desensibilización de la hipófisis al estímulo de la GnRh (disminución de los receptores hipofisarios de GnRH) por esta razón la liberación de gonadotrofinas (LH, FSH) se reduce y la maduración gonadal regresa ^(1,4,7).



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Pubertad Precoz

Los análogos de la GnRH (GnRHa) son el tratamiento de elección para la pubertad precoz central (PPC), pretende interrumpir la maduración sexual hasta que se alcance la edad normal para el desarrollo puberal, revertir o estabilizar las características sexuales ⁽⁶⁾.

Tiene como objetivo principal recuperar la potencial talla comprometida por la fusión prematura de los cartílagos de crecimiento ⁽³⁰⁾, preservando el potencial de talla normal (dentro de la gama de la talla diana u objetivo) ⁽⁶⁾ y otro objetivo de la terapia es para aliviar el estrés psicosocial. Sin embargo, los datos sobre el impacto psicosocial de la PCC son limitado ⁽¹⁾.

La detención de la pubertad está indicada en pacientes con pubertad precoz progresiva de cualquier etiología, con aceleración del desarrollo puberal (progresión de una etapa puberal a otra en un período más corto de lo normal), si el potencial de talla final es anormal (predicción de la talla final por debajo del 2,5 percentil); predicción de la talla final por debajo de la talla diana u objetivo (± 5 - 8,5 cm); DS de la talla para edad ósea (EO) por debajo de -2 DS, pérdida de potencial de talla durante el seguimiento ⁽⁶⁾. Los datos clínicos y antropométricos y avance de edad ósea son cruciales para la decisión de tratar o no la pubertad precoz central.

Un período de 3-6 meses de seguimiento puede ser útil para evaluar el patrón de Pubertad precoz central "progresiva". No hay consenso sobre la recomendación de la detención de la pubertad exclusivamente por razones psicosociales (trastornos del comportamiento, inmadurez emocional, retraso mental, convulsiones) ⁽⁶⁾.

La **dosis de triptorelina** es de 80 a 100 μ g/kg cada 28 días vía intramuscular ⁽⁷⁾.

En la práctica, esto corresponde a 3,75 mg administrado intramuscular cada 28 días ⁽⁶⁾. **la dosis de acetato de leuprolide** es de 7.5 mg IM o 0.3 mg/kg o 150-200 μ g/kg IM cada 28 días.

Los resultados más favorables sobre la talla final se han obtenido en las niñas con edad de inicio inferior a seis años, con talla media parental alta, con talla más alta al diagnóstico y menor grado de aceleración en la maduración ósea ⁽⁷⁾.

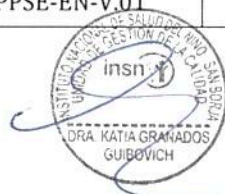
No han sido aprobados en Europa, los implantes subcutáneos de histrelina, un análogo de GnRH con efecto inhibidor de la secreción de LH y FSH superior a un año ⁽⁸⁾.

La talla final en niñas con Pubertad precoz central idiopática tratadas con análogos de GnRH puede estar influenciada por diversos factores.



Fecha: Enero 2018	Código: GPC-001/INSN-SB/SUAIEPPSE-EN-V.01	Página: Página 21 de 30
-------------------	---	-------------------------

Dra. Sheyla Megre Párraga
Endocrinología Pediátrica
CMP 59234 RNE 030747





Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Pubertad Precoz

La edad cronológica (EC) y la edad ósea avanzadas al comienzo y al final del tratamiento, una baja velocidad de crecimiento durante el mismo, un pobre crecimiento luego de la suspensión de los análogos y un tiempo breve de tratamiento han sido factores negativos en su influencia sobre la talla final.

Además, la talla genética o talla diana o talla objetivo-genética es un factor de fuerte impacto sobre la talla adulta de las niñas con Pubertad precoz idiopática ⁽³¹⁾. Por último, no hay beneficios en la talla final se demostrados en las niñas con pubertad temprana o adelantada, aunque se deben considerar los beneficios sobre el perfil psicosocial y en el retardo menarquia ⁽⁶⁾. Los resultados del tratamiento con análogos de GnRH sobre la talla final varían de unos pacientes a otros; aunque, en general, la mayoría de ellos alcanzan una talla final en el rango bajo de su talla diana y con escasos efectos secundarios locales ⁽⁸⁾.

La suspensión de tratamiento a una edad ósea de aproximadamente de 12 años en niñas y entre 13 años en niños, lo cual produce mayor beneficio de la talla final. Además, parece razonable no continuar con el tratamiento más allá de los 11 años de edad cronológica en las niñas y 12 en los niños. La menarquia se presenta 6-18 meses después de retirar el tratamiento ^(6, 7, 22).

La **duración de la terapia con agonistas de GnRH** debe ser lo suficientemente larga como para optimizar la talla adulta final, y así permitir que la progresión de las características puberales sea similar a los individuos de la misma edad ⁽²⁹⁾. Una edad ósea alrededor de 12.5 años en las niñas y 13.5 años en los niños indican el mejor momento para retirar la terapia con el objetivo de alcanzar una talla final normal dentro del potencial genético ⁽⁵⁾. Algunos autores abogan por una retirada entre los 12 y 12,5 años de edad ósea en niñas y entre 13 y 13,5 años de edad ósea en niños, parece razonable no continuar con el tratamiento más allá de los 11 años de edad cronológica en las niñas y 12 en los niños, pudiendo coincidir o no con la edad ósea antes referida ⁽²²⁾.

✓ Asociación de Análogos de GnRH y GH

Cuando la velocidad de crecimiento se reduce notablemente (por debajo de 4 cm / año), se puede agregar hormona de crecimiento recombinante humana (rGH) al tratamiento ⁽⁵⁾.

Esta medida tiene como objetivo aumentar la velocidad de crecimiento y promover la ganancia de talla.

La dosis de Hormona de crecimiento recomendada en esta circunstancia es de 0,1 - 0,15 UI / kg / día (0.7 - 1 UI/Kg/ semana) administrada por vía subcutánea ⁽⁵⁾.



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Pubertad Precoz

Pocos estudios han evaluado el impacto de la administración de hormona de crecimiento sobre la talla final en pacientes con pubertad precoz central ⁽⁵⁾. Dos estudios mostraron un efecto beneficioso de la adición de hormona de crecimiento a la terapia con análogos de GnRH en niños con disminución de velocidad de crecimiento durante la terapia con análogos de GnRH. En estos estudios no aleatorizados, la talla final media fue alrededor de 7,5 cm mayor que la talla pronosticada en el pretratamiento ⁽⁵⁾. Además, 46 niñas con pubertad precoz adoptadas en países en desarrollo fueron aleatorizadas para el tratamiento durante 2-4 años con análogos de GnRH, o con una combinación de hormona de crecimiento y análogos de GnRH. Durante el tratamiento, la velocidad media de crecimiento en el grupo de hormona de crecimiento / análogos de GnRH fue significativamente mayor y resultó en una talla más alta ⁽⁵⁾. Con la literatura disponible, la asociación de hormona de crecimiento a análogos de GnRH no puede recomendarse sistemáticamente ^(5,19).

b) Terapéutica de la pubertad precoz periférica

El tratamiento de la pubertad precoz periférica está dirigido a la patología que produce dicho trastorno: quirúrgico (extirpación del tumor ovárico, testicular, suprarrenal o productor de HCG), o médico (tratamiento con hidrocortisona en la hiperplasia suprarrenal congénita, quimioterapia en los suprarrenomas malignos metastásicos, etc.). En el resto de los casos, el tratamiento será sintomático, con fármacos como: ketoconazol, acetato de ciproterona, espironolactona, flutamida, testolactona, letrozol, anastrozol, entre otros; capaces por diferentes mecanismos de reducir o inhibir la producción de esteroides sexuales o de bloquear su acción en los órganos diana ⁽⁸⁾.

c) Seguimiento

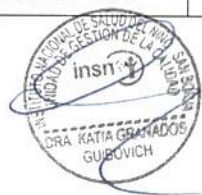
El tratamiento de pubertad precoz central con análogos de GnRH debe ser monitoreada por evaluaciones clínicas y de laboratorio ⁽⁶⁾.

- **Clínico:** Parámetros de un buen control clínico incluyen la estabilización o regresión de los caracteres sexuales secundarios, disminución de la velocidad de crecimiento, y la mejora en la predicción de talla final, cada 3 meses ⁽⁶⁾.
- **Laboratorio:** control de LH al azar o estimulada con análogos de GnRH, estradiol (E2) o testosterona cada 3 meses. Los niveles de FSH no se utilizan normalmente para controlar la supresión. Si se mide, los niveles de testosterona y estradiol deben estar en un intervalo prepuberal para el ensayo utilizado ^(19,32).

Fecha: Enero 2018	Código: GPC-001/INSN-SB/SUAIEPPSE-EN-V.01	Página: Página 23 de 30
-------------------	---	-------------------------



Dra. Sherrya Alegre Pariona
Endocrinología Pediátrica
CMP 59234 RNE 030747





Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Pubertad Precoz

- **Edad ósea:** a los 6 meses y luego debe controlarse anualmente en los casos con adecuado control clínico y hormonal, y cada 6 meses en los casos que sugieren un control inadecuado ⁽⁶⁾.

6.4.3. Efectos adversos o colaterales del tratamiento

Los análogos de GnRH son generalmente bien tolerados, y sus efectos secundarios son poco frecuentes e incluyen reacciones alérgicas locales, eritema, induración, absceso (5%-10% de los casos), dolor de cabeza (cefalea), dolor abdominal, sangrado vaginal después de la primera dosis de análogos de GnRH, náuseas, síntomas vasomotores (calor, rubor) y cambios del humo y depresión, debido a hipoestrogenismo e hiperprolactinemia y, raramente, anafilaxia ^(6,22).

Existen datos discrepantes en la literatura médica sobre posible ganancia ponderal asociada al uso de triptorelina. La mayoría de los trabajos reflejan un mayor IMC en las pacientes con pubertad precoz central al diagnóstico con respecto a la población normal; sin embargo, en el curso del tratamiento con análogos de GnRH, algunos autores no observan cambios del IMC, mientras que otras investigaciones han objetivado aumento del IMC en el curso de dicha terapia ⁽²²⁾. La mayoría de los estudios a largo plazo mostró un aumento de la prevalencia del sobrepeso y la obesidad en pacientes con Pubertad precoz central al momento del diagnóstico, pero no significativos cambios individuales o en la media de SDS-IMC se muestran al final del tratamiento, independientemente del sexo, la edad de inicio de la pubertad y el inicio y la interrupción del tratamiento, y tipo de análogos de GnRH ⁽³⁰⁾.

Pocos estudios evaluaron la densitometría ósea (DMO) de los pacientes con PPC durante el tratamiento con análogos de GnRH, que muestra los cambios de menor importancia o ningún cambio en los parámetros de DMO, encontraron DMO normal para la edad cronológica, pero disminuyó la densidad mineral ósea para la edad ósea después de 2 años de tratamiento con análogos de GnRH. Heger et al describieron la densidad mineral ósea normal para la edad en las mujeres después del tratamiento con análogos de GnRH, con una prevalencia del 17% de la osteopenia ⁽³⁰⁾.

En general, no existe una clara evidencia de los análogos de GnRH aumenten el riesgo de síndrome de ovario poliquístico (SOP), la incidencia de SOP en mujeres con PPC es variable, en algunas series de informes hasta un 32 % la incidencia, mientras que otros informan tasas de 0 a 12 %, una incidencia no diferente de la población general ⁽¹⁾.



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Pubertad Precoz

6.4.4. Signos de alarma

- Aunque infrecuente en el sexo femenino, no debemos olvidar la patología tumoral como causa de pubertad precoz. La progresión rápida, y la aceleración importante de la edad ósea son signos de alarma ⁽³³⁾.

6.4.5. Criterios de Alta

- Haber logrado el objetivo principal de tratamiento que el niño o niña tenga mejoría de la proyección de talla adulta y a la larga se logre conseguir una talla adulta normal acorde a su talla genética y haber logrado que la progresión de las características sexuales secundarias sea similar a los individuos de la misma edad ⁽²⁹⁾.

6.4.6. Pronóstico

- Variable según la etiología de la pubertad precoz.

6.5. COMPLICACIONES

- Talla final adulta baja o por debajo del potencial genético.
- Trastornos emocionales o psicológicos por presentar caracteres sexuales secundarios a edades tempranas.

6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

Pacientes en quienes se sospecha de pubertad precoz deben ser referidos de forma inmediata a un hospital que cuente con servicio de Endocrinología Pediátrica.

Fecha: Enero 2018

Código: GPC-001/INSN-SB/SUAIEPPSE-EN-V.01

Página: Página 25 de 30



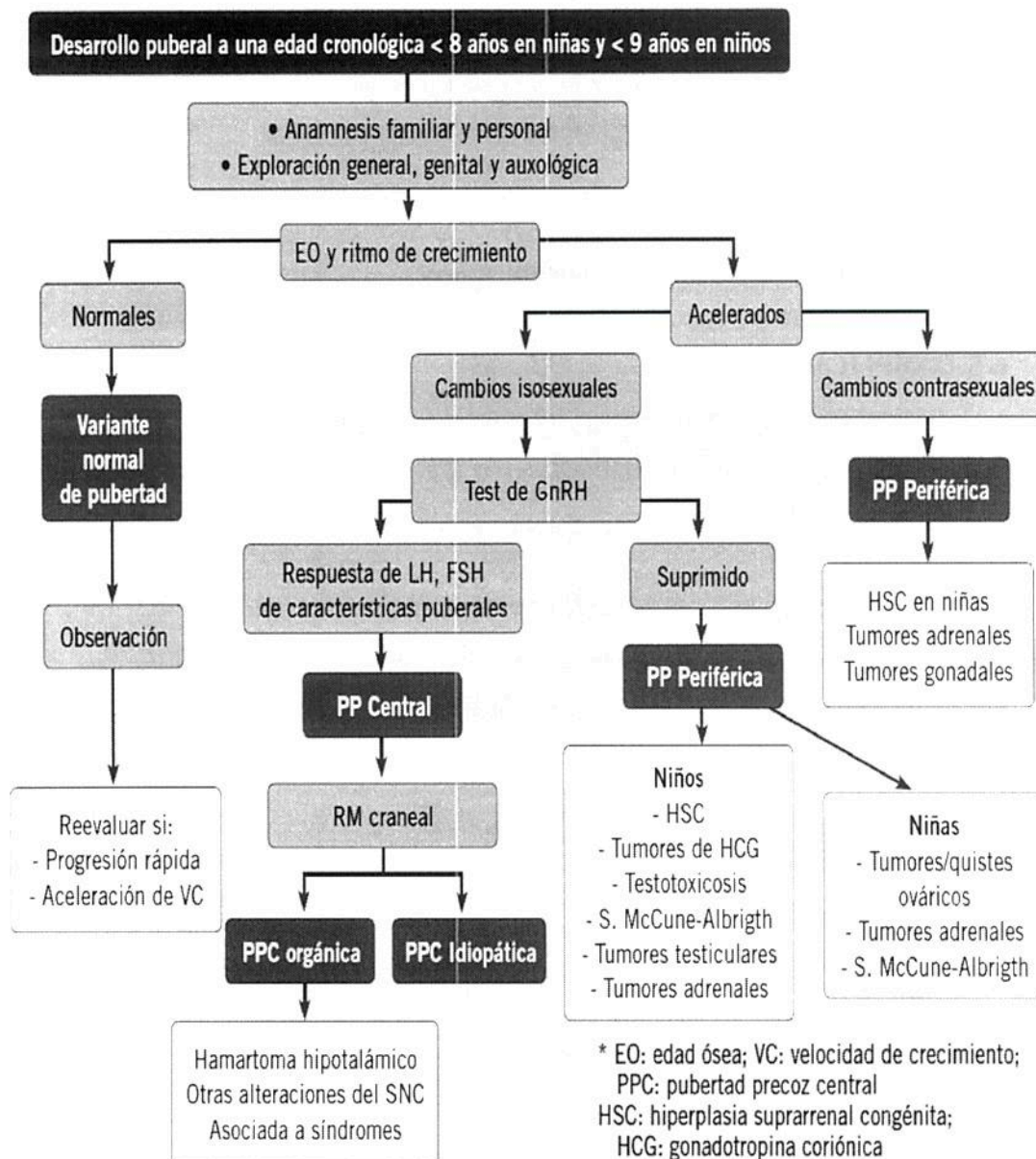
Sheyla Alegre
Dra. Sheyla Alegre Farfán
Endocrinología Pediátrica





6.7. FLUXOGRAMA

Fluxograma diagnóstico de una pubertad precoz (PP)



* EO: edad ósea; VC: velocidad de crecimiento;
PPC: pubertad precoz central
HSC: hiperplasia suprarrenal congénita;
HCG: gonadotropina coriónica

Fuente: Pozo Román, Muñoz Calvo M.T. Pediatr Integral 2015; XIX (6): 389 – 410 (8)



VII.-Anexos

Criterios para diferenciar PPC verdadera y telarquia prematura aislada (Variante normal de la pubertad) en niñas ^(1,8)

CRITERIOS	PPC VERDADERA	TELARQUIA PREMATURA AISLADA
Clínicos Progresión a través de estadios puberales	Progresión de un estadio al siguiente en 3-6 meses	Estabilización o regresión de los signos puberales
Velocidad de crecimiento	Acelerada ($\geq 6\text{cm/año}$)	Habitualmente normal para la edad
Edad ósea	Avanzada, habitualmente ≥ 1 año	Normal o avanzada < 1 año
Predicción de talla	Inferior a la talla diana o se reduce en las predicciones de talla seriadas.	Dentro del rango de la talla diana
Ecográficos Ecografía pélvica	Volumen uterino $> 2\text{ml}$ Longitud uterina $> 34\text{ mm}$, forma de pera o presencia de línea endometrial	Volumen uterino $\leq 2\text{ml}$, longitud $\leq 34\text{ mm}$, forma tubular prepuberal
Hormonales	LH $> \text{de } 0,3\text{ mIU/ml}$	LH $< \text{de } 0,3\text{ mIU/ml}$
Test de GnRH o LHRH	Patrón puberal $> 3.3 - 5\text{ mIU/ml}$ (IU/L)	Patrón prepuberal o intermedio



Fecha: Enero 2018

Código: GPC-001/INSN-SB/SUAIEPPSE-EN-V.01

Página: Página 27 de 30

Sheyla Alegre
Dra. Sheyla Alegre Fariona
Endocrinología Pediátrica
CMP 59234 RNE 030747





VIII.-Referencias Bibliográficas

- 1) Harrington Jennifer, Palmert Mark. Definition, etiology, and evaluation of precocious puberty. Post TW,ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on December 15, 2017.)
- 2) Pombo Tratado de Endocrinología Pediátrica 4ta edición. McGraw-Hill/Interamericana de España. S. A. U.2009
- 3) Fuqua John S. Treatment and Outcomes of Precocious Puberty: An Update J Clin Endocrinol Metab, June 2013, 98(6):2198–2207
- 4) Kappy Michael S., Allen David B., Geffner Mitchell E. Pediatric Practice Endocrinology. 2010 by the McGraw-Hill Companies, Inc.
- 5) Nahime Brito Vinicius, Spinola-Castro Angela Maria et al. Central precocious puberty: revisiting the diagnosis and therapeutic management. Arch Endocrinol Metab. 2016;60/2
- 6) Latronico Ana Claudia, Brito Vinicius Nahime, Carel Jean-Claude. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty Lancet Diabetes Endocrinol 2016
- 7) Vargas F, Fuentes MA, Lorenzo L, Marco MV, Martínez-Aedo MJ, Ruiz R. Pubertad precoz. Protoc diagn ter pediater. 2011;1:193-204
- 8) Pozo Román, Muñoz Calvo M.T. Pubertad precoz y retraso puberal. Pediatr Integral 2015; XIX (6): 389 – 410
- 9) Merino O. P M. Trastornos endocrinos de la pubertad en la niña y adolescente. [REV. MED. CLIN. CONDES - 2013; 24(5) 857-865]
- 10) Long Dominique .Precocious Puberty. Pediatrics in Review 2015;36;319
- 11) Muñoz Calvo M.T., Pozo Román J. Pubertad normal y sus variantes. Pediatr Integral 2011; XV(6): 507-518
- 12) Biro Frank M, Chan Yee-Ming. Normal puberty. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on December 15, 2017.)
- 13) Laredo Reyna MN, Falen Bogio JM, Lipa Chancolla R, Núñez Almache O, Pinto P, Espinoza Robles O, et al . Pubertad precoz y tumoración torácica: presentación de un caso. Rev. Perú. med. exp. salud pública [Internet]. 2014 Jul [citado 2018 Ene 03]; 31(3): 588-594. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342014000300026&lng=es.
- 14) Núñez Almache, O. Pubertad precoz: no solo una cuestión de edad. Anales de la Facultad de Medicina, [S.l.], v. 76, n. 3, p. 277-283, oct. 2015. ISSN 1609-9419. Disponible en: <<http://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/anales/article/view/11239/10202>>. Fecha de acceso: 03 ene. 2018 doi:<http://dx.doi.org/10.15381/anales.v76i3.11239>.



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Pubertad Precoz

- 15) Valdivia F. Pubertad precoz. Experiencia en 48 casos. Anales de la facultad de medicina. 58(2): 105-108. Disponible en: <http://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/anales/article/viewFile/4694/3766>
- 16) Silva Sarmiento GE. Pubertad precoz: actualización con una visión desde la pediatría. CCAP .Volumen 14 Número 3.2015. Disponible : <https://scp.com.co/wp-content/uploads/2015/10/14-5.pdf>
- 17) Sepúlveda RC L, Mericq GV. Mecanismos reguladores de la pubertad normal y sus variaciones. [REV. MED. CLIN. CONDES - 2011; 22(1) 27 - 38]
- 18) Sanz Marcosa N, Marcos Salasb M.V, Ibáñez Toda L. Pubertad adelantada. An Pediatr Contin. 2011;9(6):331-8
- 19) Carel.J-C, Eugster Erica A., Rogol Alan. Consensus Statement on the Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in children. Pediatrics 2009;123:e752
- 20) Resende E. A. M. R., Lara B. H. J, Reis J. D, Ferreira B. P, et al. Assessment of Basal and Gonadotropin-Releasing Hormone-Stimulated Gonadotropins by Immunochemiluminometric and Immunofluorometric Assays in Normal Children J Clin Endocrinol Metab 92: 1424–1429, 2007
- 21) Argente Oliver Jesús. Manual de endocrinología pediátrica segunda edición.2014 Ergon. Soriano Guillén L, Argente J. Pubertad precoz central: aspectos epidemiológicos, etiológicos y diagnóstico-terapéuticos. An Pediatr (Barc) 2011;74:336 - Vol. 74 Núm.5
- 22) Binay Cigdem et al. The correlation between GnRH stimulation testing and obstetric ultrasonographic parameters in precocious puberty.Pediatr Endocr Met 2014; 27(11-12): 1193–1199
- 23) Herter LD, Golendziner E, Flores JA, Moretto M, et al. Ovarian and uterine findings in pelvic sonography: comparison between prepubertal girls, girls with isolated thelarche, and girls with central precocious puberty. J Ultrasound Med 2002; 21: 1237–1246.
- 24) Soriano Guillén L, Argente J Pubertad precoz periférica: fundamentos clínicos y diagnóstico-terapéuticos. An Pediatr (Barc) 2012;76:229.e1-229.e10 - Vol. 76 Núm.4
- 25) Kaplowitz PB. Precocious Puberty Clinical Presentation. [Internet]. New York: Medscape, LLC; 2017 [acceso 15 de diciembre de 2017]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/924002-clinical>
- 26) Jean-Claude Carel & Juliane Léger. Precocious Puberty. N Engl J Med 2008; 358:2366-2377.
- 27) Hasina Akhtar, Kaberi Guha, Ziban Nahar. Precocious Puberty: A Case Report. TAJ 2008; 21(2): 177-179. Disponible en <https://www.banglajol.info/index.php/TAJ/article/viewFile/3802/3129>
- 28) Harrington J & Palmert MR. Treatment of precocious puberty. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on December 15, 2017).

Fecha: Enero 2018

Código: GPC-001/INSN-SB/SUAIEPPSE-EN-V.01

Página: Página 29 de 30



Dra. Snejla Alegría F. et al.
Endocrinología Pediátrica
CMBP 000747





Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Pubertad Precoz

- 29) Guaraldi Federica, Beccuti Guglielmo, Gori Davide, Ghizzoni Lucia Long-term outcomes of the treatment of central precocious puberty European Journal of Endocrinology (2016) 174, R79–R87
- 30) Escobar de Lázari M.E, Gryngarten M.G, Arcari A.J et al. Pubertad precoz en niñas. División de Endocrinología. Centro de Investigaciones Endocrinológicas. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires. Separata 2013 Vol.21 N°1
- 31) Menon PSN. Precocious Puberty, GnRH Stimulation Test and Monitoring GnRH Analog Therapy. Indian J Pediatr (November 2015) 82(11):980–982
- 32) Rivero Martin MJ, Alcázar Villar MJ, Nieto Gabuccio N, Sanz Fernández M, Cueto Callejón M, Muñoz Casado MJ. Pubertad precoz y patología tumoral. Presentación de dos casos clínicos en niñas. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2012;3(1):81-86

