

# Pubertad precoz en niñas en un hospital de referencia

## *Precocious puberty in girls at a reference hospital*

Susana Martínez<sup>1</sup>, Fabiola Blanco<sup>2</sup>, Lizie Galeano<sup>3</sup>, Hassel Jimmy Jimenez<sup>1</sup>, Zoilo Morel<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Cátedra de Pediatría. San Lorenzo, Paraguay.

<sup>2</sup> Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Cátedra de Pediatría, Endocrinología Pediátrica. San Lorenzo, Paraguay.

<sup>3</sup> Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Cátedra de Pediatría, Ginecología Infanto-Juvenil. San Lorenzo, Paraguay.

<sup>4</sup> Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Cátedra de Pediatría, Reumatología Pediátrica. San Lorenzo, Paraguay.

### RESUMEN

**Introducción:** La pubertad precoz se define como la aparición progresiva de signos puberales a una edad por debajo de 2,5 desviaciones estándar (DE) de la media para una población determinada. Se carece a nivel nacional de estudios epidemiológicos sobre esta afección. **Objetivo:** Determinar las características de la pubertad precoz para evaluar la edad de inicio de las características sexuales secundarias en una población de niñas menores de 8 años. **Materiales y Métodos:** El presente estudio es de tipo observacional, descriptivo, retrospectivo, de corte transversal. La población incluyó niñas menores de 8 años, que consultaron en un hospital de referencia, durante el periodo de enero de 2017 a diciembre de 2021. Como variables se analizó la edad al inicio de los síntomas, edad a la consulta, escolaridad, procedencia, motivo de consulta, signos y síntomas, cambios en edad ósea, respuesta positiva a la prueba con GnRH y asociación etiológica con cambios hallados en la RMN cerebral y ecografía pélvica; así como el abordaje terapéutico. **Resultados:** Ingresaron al estudio 48 pacientes de sexo femenino, menores de 8 años de edad. El inicio de los síntomas se presentó en promedio a los 5,4 +/- 2,27 años, siendo la edad de 6-7 años el 31,3% del total de pacientes. El diagnóstico predominante fue el de una pubertad precoz central y de las pruebas de estímulo con GnRH, el 68,8% resultaron positivas. **Conclusión:** La edad promedio de inicio del desarrollo puberal en este grupo de niñas fue 5 años, adelantado en relación a la literatura clásica, con etiología no conocida en la mayoría de los casos.

**Palabras claves:** Pubertad Precoz, desarrollo puberal, eje pituitario-gonadal.

**Autor de correspondencia:** Susana Martínez, correo: sumartinez@gmail.com.

**Conflictos de interés:** Los autores declaran no tener conflicto de interés.

**Fuente de financiamiento:** No se recibió financiación en la elaboración de este estudio.

**Editora responsable:** Leticia Ramírez Pastore <https://orcid.org/0000-0002-2316-3940>. Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Cátedra de Clínica Pediátrica, Medicina Interna. San Lorenzo, Paraguay.

Recibido: 04/04/2024 Aceptado: 31/07/2024

DOI: <https://doi.org/10.31698/ped.51022024006>

 Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons CC-BY 4.0

### ABSTRACT

**Introduction:** Precocious puberty is defined as the progressive appearance of pubertal signs at an age below 2.5 standard deviations (SD) from the mean for a given population. There is a lack of epidemiological studies on this condition in our country. **Objective:** To determine the characteristics of precocious puberty and to evaluate the age of onset of secondary sexual characteristics in a population of girls under 8 years of age. **Materials and Methods:** This was an observational, descriptive, retrospective and cross-sectional study. Population: girls under 8 years of age, who consulted at a referral hospital from January 2017 to December 2021. The variables analyzed were age at the onset of symptoms, age at consultation, education, place of residence, reason for consultation, signs and symptoms, changes in bone age, positive response to the GnRH test and etiological association with changes found in brain MRI and pelvic ultrasound, as well as the therapeutic approach. **Results:** 48 female patients under 8 years of age entered the study. The onset of symptoms occurred on average at 5.4 +/- 2.27 years, in 31.3% of all patients at the age of 6-7 years. Predominant diagnosis was central precocious puberty and 68.8% of GnRH stimulus tests were positive. **Conclusion:** The average age of onset of pubertal development in this group of girls was 5 years, earlier than described in the literature, with unknown etiology in most cases.

**Keywords:** Precocious Puberty, pubertal development, pituitary-gonadal axis.

## INTRODUCCIÓN

La pubertad precoz se define clásicamente como la aparición progresiva de signos puberales antes de los 8 años de edad en mujeres y antes de los 9 años en varones, o a una edad por debajo de 2,5 desviaciones estándar (DE) de la media para una población determinada<sup>(1,2)</sup>. Puede depender de gonadotropinas (central) o ser independiente de gonadotropinas (periférica). El 90% de los casos aproximadamente son de origen idiopático, aunque también pueden suceder por enfermedades orgánicas de severidad variable<sup>(1,2)</sup>.

Los estudios clásicos que han permitido definir las edades de inicio de la pubertad son los de Marshall y Tanner<sup>(3)</sup>. Múltiples estudios han comunicado que el desarrollo puberal se ha vuelto cada vez más temprano en las últimas décadas, influido por factores ambientales; así como también se podría incluir el cambio de estilo de vida de los niños durante la pandemia por COVID-19 que trajo consigo un aumento de casos de pubertad precoz como consecuencia del tiempo frente a dispositivos con pantallas, aumento de la adiposidad, disminución de la actividad física, cambios en los patrones de sueño-vigilia<sup>(4,6)</sup>.

La pubertad precoz central (PPC) o dependiente de GnRH constituye más del 95% de las causas de pubertad precoz. En la mayoría de las niñas no se descubre ninguna causa del desarrollo sexual precoz, por lo que en este caso se denomina PPC idiopática<sup>(1,2)</sup>. En la pubertad precoz periférica (PPP) o independiente de GnRH, la causa está relacionada, a diferencia de la PPC, con la secreción autónoma de esteroides sexuales por las gónadas o, menos frecuentemente, por las glándulas suprarrenales, sin dependencia del GnRH hipotalámico<sup>(1,7)</sup>.

Dado que la edad de inicio de la pubertad puede estar influenciada por la raza, situación geográfica y estado nutricional<sup>(1,2,6)</sup>, es muy importante evaluar también qué sucede en nuestra población.

Este trabajo tiene como objetivo general determinar las características de la pubertad precoz, para evaluar la edad de inicio de las características sexuales secundarias en una población de niñas menores de 8 años.

## MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio es de tipo observacional, descriptivo, retrospectivo, de corte transversal. La población abarcó niñas menores de 8 años de edad, que acudieron al Servicio de Pediatría del Hospital de Clínicas – Universidad Nacional de Asunción, durante el periodo de enero de 2017 a diciembre de 2021.

Como variables se analizó la edad al inicio de los síntomas, edad de la consulta, escolaridad, procedencia, motivo de consulta, signos y síntomas (telarquia, pubarquia, menarquia, vello axilar, olor axilar), cambios en edad ósea, respuesta positiva a la prueba con GnRH y/o criterios de corte de LH basal igual o mayor a 0,6 UI/L<sup>(2,3)</sup>, estradiol > 50 pg/mL y LH post análogo de GnRH > 6,7 UI/L<sup>(2,3)</sup>, así como la asociación etiológica con cambios hallados en la RMN cerebral y ecografía pélvica, así como el abordaje terapéutico en las pacientes.

Para ello, se accedió a las fichas de dichas pacientes, siendo excluidas aquellas incompletas o cuyo estado de conservación impidió la correcta evaluación de los datos contenidos en ellas.

Los datos fueron cargados en una planilla de recolección de datos, y procesados en el software libre de análisis estadísticos PSPP. El reporte de datos contiene informes univariantes con frecuencias y porcentajes, medidas de posición, de dispersión y de forma.

Durante la realización de la casuística del presente estudio, se respetó en todo momento los principios de la bioética. El mecanismo por el cual se dieron las garantías necesarias para los pacientes se enumeran a continuación; el principio de beneficencia se respetó al mostrar los resultados a las autoridades pertinentes, para la eventual toma de decisiones; el principio de no maleficencia, al no publicar ni exponer los resultados de manera nominal de cada participante, salvaguardando la confidencialidad de los datos presentes en la historia clínica de cada paciente; y el de justicia, al dar a todos la misma oportunidad de participar, sin discriminar raza, sexo, religión o ideologías políticas.

Cabe mencionar que las pacientes cuyas fichas se emplearon para el trabajo, habrán de haber acudido al hospital libre y voluntariamente, con sus padres o tutores, y que los procedimientos diagnósticos, terapéuticos, preventivos y de seguimiento fueron indicados por un médico y contaron con el consentimiento informado correspondiente.

## RESULTADOS

Se estudiaron 48 pacientes. El 41,7% (n=20) de las pacientes procedió de la ciudad de Asunción, el 25% (n=12) del departamento Central, el 29,2% (n=14) de departamentos del interior del país y el 4,2% (n=2) del extranjero. Así mismo, el 47,9% (n=23) se encontraban en la educación inicial, el 33,3% (n=16)

en primer grado de la educación escolar básica, el 10,4% (n=5) en segundo grado y el 8,3% (n=4) en tercer grado. Al momento de las consultas se observó que el inicio de los síntomas se presentó en promedio a los 5,4 +/- 2,27 años, siendo el grupo de edad de 6-7 años el 31,3% (n=15) del total de pacientes. La primera consulta se realizó principalmente después de los 7 años de edad, representando al 33,3% (n=16) de la muestra total. (Tabla 1).

El motivo de consulta más frecuente fue el aumento mamario, con el 52,1% (n=25), seguido por vello pubiano, con el 20,8% (n=10), sangrado vaginal y vello axilar, con el 18,8% (n=9) cada uno. (Tabla 1).

**Tabla 1.** Características demográficas, edad, escolaridad y motivo de consulta de pacientes de sexo femenino, menores de 8 años de edad con diagnóstico de Pubertad Precoz, en un hospital de referencia, de enero de 2017 a diciembre de 2021. (n=48)

	Frecuencia	Porcentaje
<b>Procedencia (n = 48)</b>		
Capital	20	41,7
Interior	14	29,2
Central	12	25
Exterior	2	4,2
<b>Escolaridad (n = 48)</b>		
Educación Inicial	23	47,9
Primer Grado	16	33,3
Segundo Grado	5	10,4
Tercer Grado	4	8,3
<b>Edad en la primera consulta (n = 48)</b>		
2 años	2	4,1
3 años	3	6,2
4 años	3	6,2
5 años	9	19
6 años	15	31,3
7 años o más	16	33,3
<b>Motivo de Consulta (n = 48)</b>		
Aumento Mamario	25	52,1
Vello Pubiano	10	20,8
Sangrado Vaginal	9	18,8
Vello Axilar	9	18,8
Acné	2	4,2
Dolor Mamario	2	4,2
Molestias en el Pecho	1	2,1
Olor Axilar	1	2,1
Dolor Abdominal	1	2,1
Hiperpigmentación en los pliegues	0	0

En este estudio se observó que el diagnóstico predominante de las pacientes fue el de pubertad precoz de origen central, en un 70,8% del total de las pacientes (Tabla 2). La edad cronológica promedio fue de 6,9 +/- 1,78 años, y el promedio de años de adelanto fue de 4,8 +/- 1,74 años.

Los principales signos encontrados fueron el aumento mamario bilateral, con el 41,7% (n=20), vello axilar, con el 29,2% (n=14), y vello pubiano, con el 27,1% (n=13). El 52,1% (n=25) de las pacientes presentaron un estadio Tanner mamario II, el 54,2% (n=26) estadio Tanner de vello pubiano I (Tabla 2).

**Tabla 2.** Signos y síntomas, clasificación y Estadios de Tanner de pacientes de sexo femenino, menores de 8 año con diagnóstico de Pubertad Precoz, en un hospital de referencia, de enero de 2017 a diciembre de 2021. (n=48)

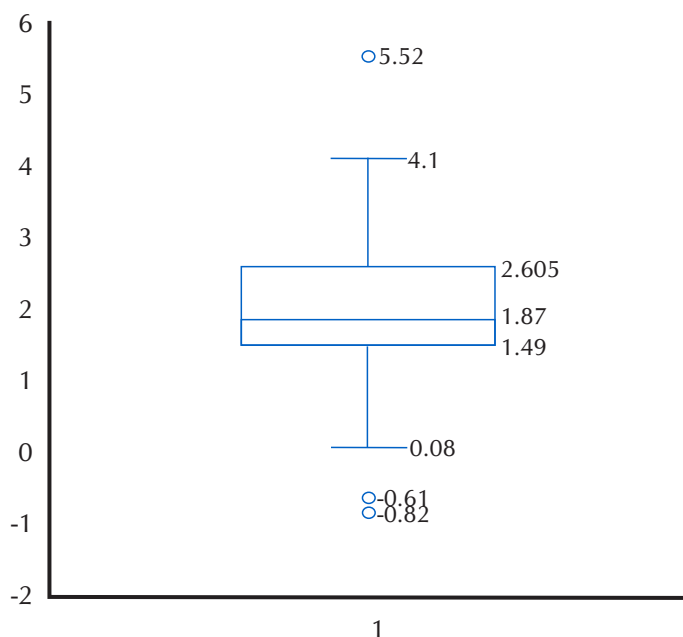
	Frecuencia	Porcentaje
<b>Signos y Síntomas (n = 48)</b>		
Aumento mamario bilateral	20	41,7
Vello axilar	14	29,2
Vello pubiano en labios mayores	13	27,1
Areolas hiperpigmentadas	11	22,9
Mamas hiperpigmentadas	10	20,8
Botón mamario	9	18,8
Olor corporal	8	16,7
Menarca	6	12,5
Aumento mamario unilateral	4	8,3
Mamas flácidas	4	8,3
Clítoris hipertrófico	3	6,3
Hirsutismo	2	4,2
Hiperpigmentación de los pliegues genitales	2	4,2
Acné	1	2,1
Dolor a la palpación	1	2,1
Dolor abdominal	1	2,1
Leucorrea	1	2,1
Axilas hiperpigmentadas	1	2,1
<b>Clasificación (n = 48)</b>		
Central	34	70,8
Periférica	14	29,2
<b>Estadio Tanner Mamario (n = 48)</b>		
I	8	16,7
II	25	52,1
III	10	20,8
IV	4	8,3
<b>Estadio Tanner Vello Pubiano (n = 48)</b>		
I	26	54,2
II	11	22,9
III	3	6,3
IV	3	6,3

Al diagnóstico, la talla fue de 137 ± 15 cm, con un promedio de DE de la talla para la edad de las pacientes de 1,94 +/- 1,26 cm. Resaltaron valores extremos entre 5,52 cm y 4cm de DE en los casos

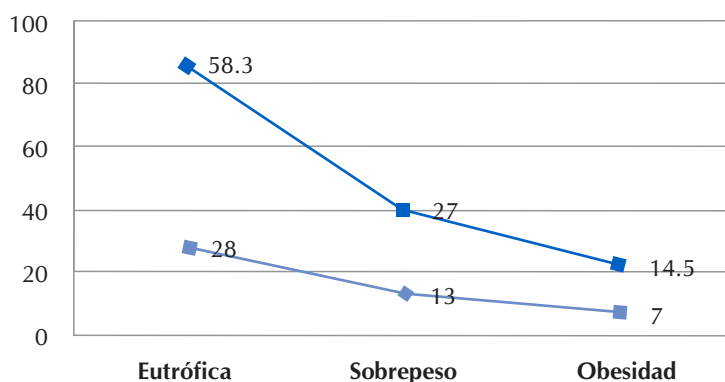
mencionados, de los cuales se arribó al diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita, destacando así la importancia del diagnóstico precoz y oportuno. El promedio de DE de la talla para la edad

de las pacientes fue de 1,94 +/- 1,26 cm (Figura 1). Con respecto al estado nutricional al momento del diagnóstico, las pacientes presentaban el 27% (n=13)

sobrepeso y el 14.5% (n=7) obesidad, Así mismo, el 58.3% (n=28) se encontraban con peso adecuado para la edad (Figura 2).



**Figura 1.** Distribución de los DE de la talla para la edad de pacientes de sexo femenino, menores de 8 años con diagnóstico de Pubertad Precoz, en un hospital de referencia, de enero de 2017 a diciembre de 2021. (n= 48).



**Figura 2.** Estado Nutricional de las pacientes de sexo femenino, menores de 8 años con diagnóstico de Pubertad Precoz, en un hospital de referencia, de enero de 2017 a diciembre de 2021. (n=48)

Con respecto a las pruebas de imágenes realizadas, se observó que el 41,7% (n=20) de las ecografías abdomino-ginecológicas fueron normales, y entre las principales anormalidades, se describieron el quiste en ovario, en el 20,8% (n=10), y útero aumentado en el 16,7% (n=8). Entre las 14 resonancias magnéticas de hipófisis realizadas, se

observó adenoma hipofisiario en el 12,5% (n=6) e hipercaptación en hipófisis en el 8,3% (n=4) de los casos (Tabla 3).

En base a los resultados de la LH basal y otras pruebas, algunas pacientes quedaron con el diagnóstico de pubertad precoz central y recibieron

tratamiento con triptorelina en el 35,4% (n=17), bloqueo con leuprolide en el 16,7% (n=8). Otras pacientes quedaron con el diagnóstico de

hiperplasia suprarrenal congénita y recibieron corticoterapia en el 8.3% (n=8) (Tabla 3).

**Tabla 3.** Alteraciones ecográficas, hallazgo en la resonancia magnética y tratamiento de las pacientes de sexo femenino, menores de 8 años con diagnóstico de Pubertad Precoz, en un hospital de referencia, de enero de 2017 a diciembre de 2021.(n=48)

	Frecuencia	Porcentaje
<b>Alteraciones ecográficas (n = 48)</b>		
Normal	20	41,7
Quiste en ovario	10	20,8
Útero aumentado	8	16,7
Imágenes foliculares	6	12,5
Hiperplasia suprarrenal	4	8,3
Telarca precoz	2	4,2
Botón mamario no acorde a edad	2	4,2
<b>Resonancia magnética nuclear (n = 14)</b>		
Adenoma hipofisiario	6	12,5
Hipercaptación en hipofisis	4	8,3
Normal	4	8,3
<b>Tratamiento (n = 48)</b>		
Bloqueo con Triptorelina	8	16,7
Bloqueo con Leuprolide	25	52,1
Excéresis de quiste	10	20,8
Corticoterapia	4	8,3

## DISCUSIÓN

En este estudio se puede observar como la tendencia de la aparición de caracteres sexuales secundarios en estas niñas, de manera anormal, se va presentando cada vez en edades más tempranas, presentándose a una edad de aparición de síntomas en promedio de  $5,4 \pm 2,27$  años, poniendo en riesgo la integridad física, la madurez física y emocional de nuestras pacientes; como también se puede observar en otras poblaciones<sup>(1,4,6,8)</sup>.

Este grupo de niñas consultó entre seis meses a un año después de la aparición de los caracteres sexuales (inicio de los síntomas en promedio a los 5 años, primera consulta después de los 7 años). Este resultado obtenido se asemeja a los resultados de un estudio en una población de niñas colombianas<sup>(9)</sup>. Entre los principales motivos de consulta de las pacientes fueron aumento mamario, con el 52,1%, vello pubiano, con el 20,8%, y sangrado vaginal y

vello axilar, con el 18,8% cada uno, igual a lo que se describe en un estudio realizado en Chile<sup>(10)</sup>.

Al diagnóstico, la talla fue de  $137 \pm 15$  cm, con un promedio de DE de la talla para la edad de las pacientes de  $1,94 \pm 1,26$  cm. Resaltan valores extremos de entre 5,52 cm y 4,1 cm DE, con diagnóstico final de hiperplasia suprarrenal congénita, destacando así la importancia del diagnóstico oportuno, ya que su importancia radica en la capacidad de prevenir la transición de una pubertad precoz periférica a una pubertad precoz central. La pubertad periférica causada por la producción excesiva de andrógenos suprarrenales en la hiperplasia suprarrenal, puede desencadenar una activación pramatura del eje hiporálamo-hipófisis-gonadal, resultando en una pubertad precoz central.

La etiología es mayormente idiopática en un 66,1% de los casos de este estudio, como lo describe la literatura<sup>(1,11)</sup>. Con respecto a los factores de riesgo para la PP, se describen: sexo femenino, edad ósea (> 10 años), tiempo de ejercicio diario (< 0,9 h), niveles elevados de estradiol ( $\geq 66,00$  pmol/L), FSH ( $\geq 6,00$  U/L), LH ( $\geq 3,50$  U/L), leptina ( $\geq 8,00$   $\mu$ g/L), edad a la menarquia de la madre (< 12 años), entorno de vida (zona de industria química), consumo de suplementos nutricionales (a menudo), consumo de alimentos ricos en proteínas (a menudo), y tiempo corto de sueño (< 10hs)<sup>(12)</sup>, y obesidad<sup>(13)</sup>. Sin embargo, en nuestro estudio, la mayor parte de las niñas era eutrófica, debiendo complementarse con futuros estudios los demás factores de riesgo en nuestra población.

Existen estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) en humanos, que identificaron factores genéticos y el riesgo de PPC idiopática<sup>(14)</sup>, estudios con los que no contamos actualmente en nuestra población. Además, trabajos como el de Fernández M, et al. en Chile, demostraron diferencias en la pubertad precoz en diferentes etnias<sup>(15)</sup>.

Como se describe en numerosos trabajos, las causas más frecuentes de PPP son: hiperplasia suprarrenal congénita, que fue la causa predominante encontrada en nuestras pacientes estudiadas, no así el síndrome de McCune Albright y tumores secretores de esteroides sexuales<sup>(7)</sup>. A diferencia de estos estudios, otras de las causas frecuentes encontradas en nuestras pacientes con PPP fueron los quistes autónomos.

Los puntos de corte de LH han variado significativamente en la literatura a lo largo del tiempo, reflejando los avances en la tecnología de laboratorio y una comprensión más profunda de la fisiología de la pubertad precoz. Tradicionalmente, un punto de corte de 0,6 UI/L para LH era ampliamente aceptado, basado en la sensibilidad y especificidad alcanzada con las técnicas de laboratorio disponibles en ese momento, como es el método de fluorométrico utilizado durante el periodo de estudio de este trabajo. Este valor permitía identificar la mayoría de los casos de pubertad precoz central, pero a menudo con una mayor tasa de falsos positivos, lo que afecta la especificidad<sup>(2)</sup>.

Más recientemente, revisiones de la literatura han propuesto un punto de corte más bajo, de 0,3 UI/L, como un umbral más adecuado para la detección de pubertad precoz central. Este cambio refleja la capacidad mejorada de los métodos modernos, como los inmunoensayos quimioluminiscentes (ICMA) y los inmunoensayos electroquimioluminiscentes (ECLIA), para detectar niveles más bajos de LH con una mayor precisión. Al reducir el punto de corte, se aumenta la sensibilidad, permitiendo la identificación de casos que antes podrían haber sido pasados por alto. Sin embargo, esta mayor sensibilidad puede venir acompañada de una reducción en la especificidad, incrementando la posibilidad de falsos positivos<sup>(18,19,20)</sup>.

Si bien este umbral más bajo puede mejorar la detección temprana de pubertad precoz central, también exige cautela para evitar sobrediagnósticos y tratamientos innecesarios.

En este grupo de pacientes, se realizó RMN cerebral a 14 pacientes (29%), en base a resultados de laboratorio o clínica, coincidente con nuevos trabajos que no demuestran la utilidad de realizar RMN cerebral de rutina a niñas mayores de 6 años sin plena justificación<sup>(16,17)</sup>.

Los análogos LHRH utilizados en el tratamiento de la pubertad precoz fueron la triptorelina y el leuprolide; y como lo indica la evidencia, el tratamiento con GnRH aumenta la talla adulta final y aumenta el IMC en niñas con PPC idiopática<sup>(2,6,11)</sup>. La Triptorelina de 22,5 mg y Leuprolide de 45 mg de administración trimestral y semestral respectivamente, autorizadas por la FDA para el tratamiento de la PPC en pediatría y recientemente comercializadas en nuestro medio, tienen la ventaja de una menor frecuencia de administración e igual o mejor efecto terapéutico. Sería ideal que el sistema de salud pública permita el acceso de la población a estas nuevas alternativas.

El presente trabajo cuenta con las siguientes limitaciones: ser retrospectivo, falta de pruebas genéticas, falta de biomarcadores. Sin embargo, su impacto radica en que no se han descrito anteriormente estudios epidemiológicos ni estadísticas claras en Paraguay en cuanto a la prevalencia o caracterizaciones de niños con

pubertad precoz. Deben realizarse futuros estudios prospectivos, comparando poblaciones, investigando biomarcadores y genética.

## CONCLUSIÓN

La edad promedio de inicio del desarrollo puberal en este grupo de niñas fue 5 años, adelantado en relación a la literatura clásica, con etiología no conocida en la mayoría de los casos.

## CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

**Susana Martínez:** idea original, recolección de datos, análisis e interpretación de los datos, redacción del manuscrito.

**Fabiola Blanco:** recolección de datos, análisis e interpretación de los datos, redacción y aprobación del manuscrito.

**Lizie Galeano:** recolección de datos, redacción y aprobación del manuscrito.

**Hassel Jimmy Jimenez:** redacción y aprobación del manuscrito.

**Zoilo Morel:** análisis e interpretación de los datos, redacción y aprobación del manuscrito.

---

## REFERENCIAS

1. Alghamdi A. Precocious puberty: types, pathogenesis and updated management. *Cureus*. 2023;15(10):e47485. doi: 10.7759/cureus.47485
2. Brito VN, Canton APM, Seraphim CE, Abreu AP, Macedo DB, Mendonca BB, et al. The congenital and acquired mechanisms implicated in the etiology of central precocious puberty. *Endocr Rev*. 2023;44(2):193-221. doi: 10.1210/endrev/bnac020
3. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969;44(235):291-303. doi: 10.1136/ad.44.235.291
4. Oliveira Neto CP, Azulay RSS, Almeida AGFP, Tavares MDGR, Vaz LHG, Leal IRL, et al. Differences in puberty of girls before and during the COVID-19 pandemic. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(8):4733. doi: 10.3390/ijerph19084733
5. Geniuk N, de Jesús Suárez Mozo M, Pose MN, Vidaurreta S. Rapidly progressive precocious puberty during the COVID-19 lockdown. *Arch Argent Pediatr*. 2023;121(3):e02840. doi: 10.5546/aap.2022-02840.eng
6. Arcari AJ, Rodríguez Azrak MS, Boulgourdjian EM, Costanzo M, Guercio GV, Gryngarten MG. Precocious puberty in relation to the COVID-19 pandemic: A survey among Argentine pediatric endocrinologists. *Arch Argent Pediatr*. 2023;121(3):e02767. doi: 10.5546/aap.2022-02767.eng
7. Haddad NG, Eugster EA. Peripheral precocious puberty including congenital adrenal hyperplasia: causes, consequences, management, and outcomes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33(3):101273. doi: 10.1016/j.beem.2019.04.007
8. Kim SH, Huh K, Won S, Lee KW, Park MJ. A significant increase in the incidence of central precocious puberty among Korean girls from 2004 to 2010. *PLoS One*. 2015;10:e0141844. doi: 10.1371/journal.pone.0141844
9. Mejía de Beldjenna L. Caracterización de pubertad precoz en pacientes femeninas de tres instituciones de Cali, Colombia. *Medicina (B Aires)*. 2015;37(4):331-8
10. Gaete VX, Unanue MN, Ávila AA, Cassorla GF. Cambios en la edad de inicio de la pubertad en niñas de la comuna de Santiago: implicancias para el diagnóstico de la pubertad precoz. *Rev Chil Pediatr*. 2002;73(4):363-8
11. Cheuiche AV, da Silveira LG, de Paula LCP, Lucena IRS, Silveiro SP. Diagnosis and management of precocious sexual maturation: an updated review. *Eur J Pediatr*. 2021;180(10):3073-87. doi: 10.1007/s00431-021-04022-1
12. Dong Y, Dai L, Wang N, Zhang J, Liu C, Li Z, et al. Analysis of risk factors of precocious puberty in children. *BMC Pediatr*. 2023;23(1):456. doi: 10.1186/s12887-023-04265-x



13. Shi L, Jiang Z, Zhang L. Childhood obesity and central precocious puberty. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1056871. doi:10.3389/fendo.2022.1056871.
14. Lin WD, Cheng CF, Wang CH, Liang WM, Chen CH, Hsieh AR, et al. Genetic factors of idiopathic central precocious puberty and their polygenic risk in early puberty. *Eur J Endocrinol*. 2021;185(4):441-51. doi:10.1530/EJE-21-0424
15. Cantas-Orsdemir S, Garb JL, Allen HF. Prevalence of cranial MRI findings in girls with central precocious puberty: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2018;31(7):701-10. doi: 10.1515/jpem-2018-0052
16. Canton APM, Latronico AC. Brain MRI in girls with central precocious puberty: a time for new approaches. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(7):e2727-8. doi:10.1210/clinem/dgab293
17. Fernández M, Pereira A, Corvalán C, Mericq V. Precocious pubertal events in Chilean children: ethnic disparities. *J Endocrinol Invest*. 2019;42(4):385-95. doi:10.1007/s40618-018-0927-8
18. Autor(es). Pubertad precoz central: actualización etiológica, diagnóstica y terapéutica. *Rev Venez Endocrinol Metab*. 2021;19(3):118-37
19. Bangalore Krishna K, Fuqua JS, Rogol AD, Klein KO, Popovic J, Houk CP, et al. Use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children: update by an international consortium. *Horm Res Paediatr*. 2019;91(6):357-72. doi:10.1159/000501336
20. Li Pomi A, Scalini P, De Masi S, Corica D, Pepe G, Wasniewska M, et al. Screening for central precocious puberty by single basal luteinizing hormone levels. *Endocrine*. 2024;85:955-63. doi:10.1007/s12020-023-03436-8