

## Variantes de la pubertad precoz en las niñas

### Variants of precocious puberty in girls

Leidelén Esquivel Sosa<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8062-8716>

Julieta García Sáez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2192-4574>

<sup>1</sup>Hospital Provincial Pediátrico Universitario “José Luis Miranda”. Santa Clara, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [leidelen@infomed.sld.cu](mailto:leidelen@infomed.sld.cu)

#### RESUMEN

**Introducción:** El inicio de la pubertad está determinado por la interacción entre factores genéticos y reguladores. En las niñas ocurre alrededor de los ocho años. Puede afectarse cuando existe una pubertad adelantada, pubertad precoz o una variante de la pubertad. Para su diferenciación los estudios imagenológicos se han convertido en una herramienta vital.

**Objetivo:** Describir aspectos fisiopatológicos, clínico-epidemiológicos y del diagnóstico por imágenes de la pubertad precoz y de sus variantes puberales en las niñas.

**Métodos:** Se realizó una revisión sistemática a través de términos de búsqueda según descriptores en ciencias de la salud. Se utilizaron artículos de libre acceso en las bases de datos de PubMed, SciELO y Google Académico. De un total de 125 artículos, se utilizaron 45 de mayor interés: 34 en idioma español y nueve en inglés, que incluyeron libros y revistas.

**Análisis e integración de la información:** Constituye un desafío distinguir la pubertad precoz de la telarquía, pubarquía, adrenarquía o menarquía aislada de aparición precoz, ya que son variantes del desarrollo puberal. Para su diagnóstico es importante descartar una causa tratable subyacente. El examen físico, análisis de laboratorio y estudios por imágenes, permiten diferenciar las formas completas de sus variantes y las posibles causas que determinan la estimulación de la producción hormonal.

**Conclusiones:** El conocimiento del desarrollo normal de la pubertad y la aparición de sus variantes en las niñas resultan de gran utilidad. Su detección temprana ayudaría a recibir atención médica y descartar mediante métodos de imágenes sus causas secundarias.

**Palabras clave:** pubertad; pubertad precoz; menarquia.

## ABSTRACT

**Introduction:** The start of puberty is determined by the interaction between genetic and regulatory factors. Among girls this occurs around the age of eight years. However, the process may be affected by the presence of early puberty, precocious puberty or a variant of puberty. Imaging studies have become a vital tool for their differentiation.

**Objective:** Describe the pathophysiological, clinical-epidemiological and imaging diagnostic aspects of precocious puberty and its pubertal variants in girls.

**Methods:** A systematic review was conducted using search terms obtained from health sciences descriptors. The documents reviewed were open access papers from the databases PubMed, SciELO and Google Scholar. Of a total 125 papers retrieved, a selection was made of the 45 of greatest interest: 34 in Spanish and 9 in English, including books and journals.

**Data analysis and integration:** Distinguishing precocious puberty from thelarche, pubarche, adrenarche or isolated premature menarche is a challenge, for these are variants of pubertal development. Ruling out an underlying treatable cause is important for diagnosis. Physical examination, laboratory analysis and imaging studies make it possible to differentiate complete forms from their variants and the possible causes determining the stimulation of hormone production.

**Conclusions:** Knowledge about the normal development of puberty and the emergence of its variants in girls is very useful. Early detection would pave the way for medical care, including imaging studies to rule out its secondary causes.

**Key words:** puberty; precocious puberty; menarche.

Recibido: 03/02/2020

Aceptado: 05/03/2020

## Introducción

El término del latín *pubere* dio origen a la palabra pubertad, que significa pubis con vello. La pubertad es un proceso biológico en el que se produce el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y la maduración completa de las gónadas y las glándulas suprarrenales, se adquiere la capacidad reproductiva y se alcanza la talla final. El rango de edad normal para el inicio de la pubertad se sustenta en criterios puramente estadísticos. Se establece cuando, según sexo y edad de referencia, se encuentran los caracteres secundarios dentro del intervalo de  $\pm 2,5$  desviaciones estándar (*Z score*). Esto resulta en una pubertad en la niña entre los ocho y 13 años.<sup>(1,2)</sup>

En este proceso interactúan determinantes genéticas y situaciones endógenas y ambientales que operan como factores reguladores. Se incluyen los nutrientes, los disruptores endocrinológicos, los ciclos de luz/oscuridad y el entorno psicosocial.<sup>(1,2)</sup>

Estas condiciones normales pueden verse afectadas con frecuencia cuando existe un adelanto en este proceso, que constituye una pubertad precoz (PP). Pediatras, endocrinólogos o ginecólogos vinculados a la atención de estas pacientes requieren de un conocimiento esencial para reconocer la diferencia entre las variantes normales de la pubertad y condiciones anormales de esta.<sup>(1,2,3)</sup>

Entre estas variantes de la pubertad se encuentran la telarquia, la adrenarquia, pubarquia y la menarquia precoz o aislada. Estas tienen características que las distinguen de una pubertad precoz.<sup>(3,4,5)</sup>

Telarquia prematura aislada en la niña es una condición benigna, de etiología desconocida donde existe desarrollo mamario uni- o bilateral antes de los ocho años, sin evidencia de otros signos de pubertad. Adrenarquia prematura es menos común, generalmente se produce en niñas con sobrepeso, y no es más que la aparición de vello púbico y/o axilar y/o aumento del olor corporal (olor apocrino) antes de los ocho años en las féminas. La pubarquia prematura es la aparición de vello pubiano antes del octavo año de vida, esta es aún más infrecuente, enigmática, pobremente entendida y generalmente autolimitada.<sup>(1,2,3,5)</sup> Existen controversias, pues algunos autores no la incluyen dentro de las variantes de la pubertad. Estos alegan que no debe ser considerada como un signo de inicio puberal, pues depende del efecto del aumento de los esteroides suprarrenales tras la adrenarquia.<sup>(6)</sup> La menarquia prematura se describe como el sangramiento vaginal aislado sin otro signo de desarrollo ni otra causa orgánica que la provoque, como tumores o cuerpos extraños.<sup>(4)</sup>

De manera general, en las variantes de la pubertad existe ausencia de desarrollo de cualquier otro carácter sexual, ausencia de aceleración de la velocidad de crecimiento estatural y de la maduración ósea.<sup>(3)</sup>

De gran valor se consideran los métodos de imágenes para el diagnóstico, ya que permiten la diferenciación entre estas afecciones. La realización de una edad ósea (EO) es indispensable para diferenciar entre variantes de la pubertad y la pubertad precoz;

aunque la prueba de mayor valor es el test de hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH). En la primera existe ausencia de aceleración de la velocidad de la maduración ósea. La ecografía ginecológica permite, de manera sencilla, definir la ausencia de modificación del útero y de los ovarios. Mientras que los estudios de tomografía axial computarizada (TAC) y resonancia magnética (RM) de cráneo se reservan para diferenciar una pubertad precoz central.<sup>(3,4,5,6)</sup>

En el Hospital Provincial Pediátrico Universitario “José Luis Miranda” de Villa Clara ha existido un incremento paulatino de casos con variantes de la pubertad en niñas. Dado el escaso número de referencias publicadas en Cuba sobre este tema se ha motivado la profundización teórica del mismo y la realización de investigaciones en este centro hospitalario, motor inicial de esta revisión.

Se abordaron algunos aspectos relacionados con los conceptos de pubertad, sus variantes fisiológicas, los disruptores que la favorecen y las características e importancia que tienen los estudios de imagen.

Teniendo en cuenta, en el comienzo del cuadro, la escasa diferenciación clínica que poseen la pubertad precoz y las variantes puberales en las niñas resulta indispensable la pericia del médico asistente en su diagnóstico y seguimiento. El conocimiento exacto de los conceptos básicos, sus causas, los medios de diagnóstico, así el protocolo establecido es relevante en este tema. Por tal motivo, se realizó una revisión bibliográfica para describir aspectos fisiopatológicos, clínico-epidemiológicos y del diagnóstico por imágenes de la pubertad precoz y de sus variantes puberales en las niñas.

## **Métodos**

Se realizó una revisión sistemática sobre la pubertad precoz y sus variantes a través de términos de búsqueda según descriptores de la salud. Se utilizaron artículos de libre acceso en las bases de datos de PubMed, SciELO y Google Académico con las palabras clave pubertad, pubertad precoz, menarquia. De un total de 125 documentos recuperados, se escogieron 45 por su actualización y novedad. De ellos 34 en idioma español y nueve en inglés, que incluyeron libros y revistas.

## **Análisis e integración de la información**

### **Eje hipotálamo-hipófiso-gonadal fetal y minipubertad**

Antes de iniciarse la pubertad, el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (HHG) estuvo precedido por dos periodos de actividad. El primero en la vida fetal y el segundo durante los primeros meses posnatales. El eje HHG del feto, ya activo a mitad de la gestación, se silencia cerca del final, por un mecanismo de retroalimentación negativo que ejercen

las hormonas placentarias (especialmente los estrógenos) que desaparece en la primera semana de vida.<sup>(3)</sup>

En un segundo momento, a la semana del recién nacido, el eje HHG se reactiva e incrementa el nivel de gonadotropinas (pico entre la primera y 12 semanas), con predominio de niveles de hormona folículo-estimulante (FSH) en niñas. Este mecanismo se conoce como *minipubertad*. Las gonadotropinas disminuyen hasta el sexto mes, excepto la FSH que permanece elevada hasta el tercer o cuarto año de vida.<sup>(5)</sup>

La elevación de las gonadotropinas lleva a la maduración de los folículos ováricos y al incremento de los niveles de estradiol de carácter fluctuante que se asocia a un incremento temporal del desarrollo folicular ovárico. En ocasiones se detectan grandes folículos ováricos durante el primer y segundo año de vida mediante estudios sonográficos. Posterior a esto el eje HHG permanece quiescente hasta la pubertad, cuando vuelve a reactivarse.<sup>(6)</sup>

## Pubertad normal

En la etapa puberal el hipotálamo libera la hormona liberadora de gonadotropinas, la hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH) y la somatostatina. En el segundo nivel del eje ocurre la respuesta hipofisiaria a estas señales químicas y se libera la hormona luteinizante (LH), la hormona folículo-estimulante (FSH) y la hormona del crecimiento (GH), las que a su vez inducen la producción de andrógenos, progestágenos, estrógenos e inhibinas; así como, factores de crecimiento semejantes a la insulina (IGF) y, desde luego, la producción de gametos a nivel gonadal.<sup>(6)</sup>

Se describe que el inicio de la pubertad está regulado por una red nodal de genes, que regulan los cambios en los circuitos neuronales del núcleo arcuato del hipotálamo, ya sea a través de cambios transinápticos o por cambios en las células gliales que contribuyen a la activación de la secreción de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH).<sup>(7)</sup>

Pero existen factores externos (epigenéticos) que modifican la expresión de los genes e influyen en el momento de inicio puberal: la nutrición, el ejercicio, el estrés o los factores sociales y psicológicos, el ritmo circadiano y las horas de luz, y los disruptores endocrinos ambientales.<sup>(7)</sup>

Normalmente, el primer signo externo de pubertad en la mayoría de las niñas es la aparición del botón mamario, lo que ocurre a una edad ósea (EO) alrededor de los 11 años. Aunque se describe que hasta en el 20 % de las niñas el vello pubiano es la primera manifestación de la pubertad. Sin embargo, existen signos internos que pueden ser valorados mediante ecografía. Estos son el aumento de tamaño del útero asociado a la diferenciación cuello cuerpo, la línea endometrial y el desarrollo ovárico.<sup>(8)</sup>

Este periodo del desarrollo humano es muy extenso si se compara con otras especies. Se caracteriza por su amplia variabilidad, como la edad de inicio, la secuencia y duración, por lo cual es importante conocer las edades en las cuales ocurren los caracteres sexuales secundarios en la pubertad considerada normal. Investigaciones de fenómenos que ocurren en la pubertad, concluyeron que existía una gran variabilidad entre los individuos y refirieron que es mejor interpretar la pubertad como aproximación que como valores absolutos.<sup>(9)</sup>

La pubertad normal en las niñas abarca la aparición de características sexuales secundarias, como: telarquía (aparición del botón mamario), pubarquia (aparición de vello pubiano) y menarquía (aparición de la primera menstruación). Cuando este hecho se presenta antes del rango normal deben ser evaluadas entidades como pubertad adelantada, pubertad precoz o variantes de pubertad precoz.<sup>(10)</sup>

## Pubertad adelantada

La pubertad adelantada ocurre cuando el inicio del desarrollo puberal es alrededor de los ocho años en niñas y puede deberse a una aceleración constitucional del crecimiento y de la pubertad.<sup>(5)</sup>

Se han estudiado pacientes con pubertad adelantada y se cree que esta puede ocurrir con mayor frecuencia en:<sup>(1)</sup>

1. En las niñas con antecedentes de haber nacido pequeñas para su edad gestacional.
2. En niñas con antecedentes familiares de pubertad temprana, con talla en percentiles elevados (> percentil 90-97), generalmente por encima de la talla genética, con adelanto de la maduración ósea, con velocidad de crecimiento en percentiles elevados para edad y sexo de las tablas de referencia. Esta aceleración del crecimiento y desarrollo se considera constitucional. Terminan su crecimiento antes que el resto y suelen alcanzar una talla acorde con la talla genética.
3. En las niñas con obesidad, sobre todo en las que aumentan su peso a partir de los seis años de edad. Se debe tener en cuenta que puede ser difícil el diagnóstico diferencial entre una verdadera telarquía y adipomastia.
4. Niñas adoptadas de países del tercer mundo a países desarrollados en edades cercanas a la pubertad han presentado mayor riesgo de pubertad adelantada que las niñas autóctonas del país. En estas pacientes, aunque no requieren de tratamiento, se debe observar y manejar adecuadamente pues puede tener repercusiones negativas en la talla final.<sup>(11)</sup>

## Pubertad precoz

Cuando los cambios puberales ocurren mucho antes de los rangos normales se denomina *pubertad precoz*. Esta se define por la presencia del desarrollo mamario antes de los ocho años en las niñas, siempre acompañados de un avance progresivo de la maduración ósea y un crecimiento lineal acelerado. La incidencia de la pubertad precoz varía entre 1:5000 a 1:10 000, con una relación niña:varón de 10:1.<sup>(10,11)</sup>

La pubertad precoz puede ser debida a la activación prematura del eje hipotálamo-hipofisario -pubertad precoz central (PPC) o pubertad precoz gonadotropino dependiente- debida a tumores o anomalías hipotalámicas, aunque, fundamentalmente, su etiología es idiopática; o a otras causas sin activación del eje de la GnRH -pubertad precoz periférica (PPP) o pubertad precoz gonadotropino independiente-, debida a tumores gonadales, tumores suprarrenales, tumores productores de hormona gonadotropina coriónica o exposición a esteroides sexuales exógenos.<sup>(12)</sup> Además, puede ocurrir la pubertad precoz combinada cuando la maduración del eje hipotálamo-hipofisario se produce tras el estímulo de cualquier causa periférica. Se la conoce también como: PP combinada (PPC) o PPC secundaria; ya que resulta de una mezcla o combinación de una PPP y una PPC.<sup>(5)</sup> En la segunda década de este siglo se han publicado diferentes bases moleculares para el desarrollo de pubertad precoz central y periférica, ya sea mediante mutaciones o por anomalías cromosómicas.<sup>(13,14,15)</sup>

## Variantes puberales

Por otro lado, constituye un desafío para el médico de asistencia distinguir la pubertad precoz de la pubarquia, adrenarquia, telarquia o menarquia aislada de aparición precoz, ya que podrían considerarse variantes del desarrollo puberal normal, luego de descartados otros elementos de desarrollo puberal.<sup>(11,16)</sup>

La *telarquia precoz* corresponde a la aparición del botón mamario en niñas menores de ocho años, en ausencia de otros signos que sugieran el desarrollo de una pubertad precoz.<sup>(17)</sup> Su incidencia aproximada es de hasta 21,2:100 000/año por lo que es relativamente frecuente.<sup>(1)</sup>

Habitualmente es un cuadro benigno que se estabiliza o regresa, donde no se demuestra aceleración lineal de crecimiento, rápida progresión del desarrollo de los senos ni maduración ósea avanzada en el estudio del carpograma o edad ósea. Es muy frecuente en las recién nacidas, por aumento de los estrógenos de origen placentario, y durante el primer año de vida, posiblemente debido a la presencia de quistes foliculares activos, o fuentes exógenas de estrógenos, momento en el que los valores de FSH basal son más altos. Los niveles de estrógenos y LH son prepuberales, sin embargo, se asocia a mayores valores de la hormona FSH basal.<sup>(18)</sup> En estudios de evolución se plantea que en el 50 % de las niñas el desarrollo mamario se mantiene estacionario (pero con menos trofismo) y en la tercera parte desaparece de forma espontánea.

Algunas teorías se proponen para la patogénesis de la telarquia precoz. Estas incluyen diferencias individuales en la sensibilidad periférica al estradiol, así como una alteración en el índice estrógeno-andrógeno por incremento de los niveles de globulina transportadora de estrógenos sexuales. Mutaciones activadoras del receptor de FSH o de la subunidad alfa de proteína G han sido hipótesis que causan la telarquia precoz. No obstante, el hallazgo de anomalía genética en estas pacientes ha estado lejos de encontrarse.<sup>(19)</sup>

La mayoría de los casos de telarquia precoz están caracterizados por una respuesta predominante de FSH al test de estímulo con GnRH. No obstante, no está claro si esta participación del eje HHG es causante de esta condición, porque esta respuesta es también característica del estado prepuberal en niñas pequeñas. Los niveles altos de kiss peptina fueron mostrados en un estudio en niñas pequeñas con telarquia precoz, sugestiva de un origen central.<sup>(19)</sup>

La pubarquia precoz es la aparición de vello pubiano antes de los ocho años en la niña. En algunas ocasiones se puede acompañar de axilarquia, acné, seborrea facial y del cuero cabelludo y aumento del olor corporal, como ocurre en muchos casos que se asocian a adrenarquia prematura. El 45 % de estas niñas desarrollan posteriormente síndrome de ovario poliquístico, además, hiperandrogenismo bioquímico y anovulación en 54 % de los casos.<sup>(14,19)</sup>

La adrenarquia precoz hace referencia a la producción prematura de andrógenos adrenales y es la causa más frecuente de pubarquia. Esta elevación es especialmente del sulfato de dehidroepiandrosterona, los que se corresponden con el desarrollo de estadio de Tanner. Usualmente ocurre entre los seis y los ocho años de edad, aunque puede ocurrir más tempranamente. El vello pubiano se limita a la parte interna de los labios mayores, raramente invade el pubis. Resulta de vital importancia la inspección de los genitales externos para demostrar la ausencia de hipertrofia de clítoris y de otros signos de virilización. Las concentraciones de gonadotrofinas séricas basales y tras estímulo con GnRH se hallan en el nivel prepuberal, se desconocen los mecanismos exactos de esto. Parece que tanto el tejido adiposo como la hipersensibilidad del folículo piloso a las hormonas esteroideas juegan un papel destacado en este mecanismo, presumiblemente multifactorial.<sup>(9,16,17,18,19,20)</sup>

Deben estar ausentes otros signos de pubertad tales como el desarrollo de las mamas y la maduración esquelética, y signos de virilización como la clítoromegalia, el cambio de la voz y el incremento de la masa muscular. La búsqueda de marcadores genéticos asociados con adrenarquia prematura ha descubierto diferentes secuencias en el número de genes que codifican para las enzimas esteroideogénicas y sus receptores, aun cuando las consecuencias funcionales de estas variantes no están claras.<sup>(19)</sup>

Por su parte, la menarquia precoz aislada es un sangrado vaginal aislado en niñas entre uno y nueve años de edad, que no se asocie a otros signos de pubertad. Esta variante es infrecuente y su causa desconocida. En la exploración es necesario descartar alteraciones orgánicas como traumatismos, abuso sexual, infecciones y tumores, lesiones vasculares, etc. Normalmente no se encuentra otro signo de desarrollo puberal,



la presencia de maduración esquelética es normal y el ultrasonido ginecológico demuestra útero y anejos prepuberales.<sup>(3,21)</sup>

## Disruptores endocrinológicos

En los últimos años los disruptores endocrinológicos desempeñan un rol importante en la aparición de la PP y sus variantes. Se denomina así a aquellas sustancias químicas presentes en el ambiente o compuestos sintéticos que por su constitución pueden imitar la acción de una hormona o antagonizar su actividad.<sup>(17)</sup> La alteración de la homeostasis hormonal se produce por múltiples mecanismos. Entre estos se describen el aumento de la actividad del receptor de los estrógenos, el bloqueo de dicha actividad, la actuación directa sobre sistemas neuroendocrinos cerebrales o la modificación epigenética, etc. Su importancia radica en que son capaces de alterar la función reproductora y trascender a la siguiente generación.<sup>(9)</sup>

Los isoflavonoides, representantes del grupo de los fitoestrógenos, poseen actividad estrogénica y se encuentran en forma natural en plantas. En el caso de los alimentos, el poroto de soya es la principal fuente de ellos. Por tal motivo, los productos derivados de la soya pueden convertirse en disruptores endocrinológicos.<sup>(17)</sup> Otro agente disruptor reconocido es la lavanda y sus derivados, ya que se ha visto que este compuesto presenta un importante nivel de actividad estrogénica frente a células de cáncer de mama.<sup>(22)</sup> También se describen de origen natural los derivados del aceite del árbol de té y el hinojo.<sup>(18)</sup>

Los productos como cremas y champú que son elaborados con base en extractos de placenta, también pueden generar aumento de volumen glandular. De especial importancia resulta el conocimiento de los ftalatos (sustancias con efecto antiandrogénico), estos se encuentran presentes en juguetes plásticos, productos de higiene infantil, cosméticos y químicos.<sup>(17)</sup> Existe un alto número de disruptores que incluyen químicos sintéticos utilizados como solventes/lubricantes industriales y sus productos derivados (bifenilos policlorados, bifenilos polibromados, dioxinas, bisfenol A (BPA), plastificantes (ftalatos), pesticidas (diclorodifeniltricloroetano, DDT), fungicidas (vinclozolina, hexaclorobenceno) y agentes farmacéuticos (dietilestilbestrol). Además, metales como cadmio, mercurio, plomo, uranio y arsénico, también pueden actuar como disruptores.<sup>(23)</sup>

El BPA, que actúa como estrógeno sintético, se encuentra en productos de plástico, enlatados, en los selladores dentales, en los recibos de las cajas registradoras, en equipos médicos y electrónicos. Además de su acción sobre los receptores de estrógenos, también perturba la hormona tiroidea, el receptor androgénico y el sistema de la aromatasa. Existen evidencias que afecta el epigenoma en los tejidos reproductivos y favorece el desarrollo de cánceres. Mecanismos moleculares fundamentan los efectos del BPA en la alteración del eje HHG y el comportamiento reproductivo posterior.<sup>(24)</sup>

La acción no es solo producida directamente en el paciente. Cuando estos productos son ingeridos o están en contacto con la madre, pueden ser traspasados al bebé a través de la leche materna.<sup>(17)</sup>

El consumo de aves criadas en forma industrial, que crecen a base de hormonas anabólicas, se ha estudiado como causantes de estímulos hormonales en las etapas tempranas de la vida y, por tanto, causantes de pubertad precoz o sus variantes. Sin embargo, existen autores que estudian estas “creencias” y basado en investigaciones anteriores publican que los riesgos relativos calculados indican que este alimento no es relevante en la etiología de las variantes del desarrollo puberal. En la actualidad la utilización de hormonas o anabólicos está prohibida en todas las especies (aves, vacunos, cerdos, etc.), solo existen mejoras genéticas, alimentarias y de sanidad. En diversos países se han implementado programas de vigilancia que controlan la higiene de los alimentos.<sup>(25,26,27,28)</sup>

Los efectos sobre el sistema reproductivo de pacientes expuestas a estos disruptores endocrinológicos desde edades tempranas de la vida se constatan en observaciones epidemiológicas de telarquia y menarquia. La asociación de adenocarcinoma de vagina, acortamiento de la distancia anogenital (un signo de feminización intrauterina) y cáncer de mama se describen en personas expuestas a ciertos disruptores.<sup>(27, 29)</sup>

En resumen, estos disruptores químicos son capaces de comportarse como hormonas y activar o bloquear diferentes funciones. El problema radica en cómo valorar el efecto nocivo de estas sustancias, pues son activas ya en periodo fetal y tienen un largo tiempo de latencia. Además, presentan sinergias con otros contaminantes y su actividad puede ser potenciada por la acción de algunos componentes de la flora intestinal.<sup>(27,29,30)</sup>

## Pruebas de imágenes

Las pruebas de imagen se incluyen entre los estudios complementarios de uso habitual en la práctica clínica en diferentes estrategias y algoritmos de diagnóstico. Son de gran utilidad en la pubertad precoz, ya que pueden identificar una posible causa, ayudar en el diagnóstico diferencial de las variantes del desarrollo puberal prematuro y evaluar la efectividad del tratamiento.<sup>(31,32)</sup>

Entre los estudios iniciales se destaca el carpograma, fundamental para la evaluación de la edad ósea. En etapas posteriores se incluyen la ecografía y la tomografía axial computarizada (TAC) o resonancia magnética (RM).<sup>(31,32)</sup>

## Edad ósea

La edad ósea (EO) se determina mediante una radiografía de la mano no dominante, mediante proyección postero-anterior, en la que se incluye parte del antebrazo. El

procedimiento se realiza con el rayo centrado perpendicularmente a nivel de la base del segundo y tercer metacarpiano.<sup>(33,34)</sup>

Desde 1898 se publican diferentes formas de lectura e interpretación de la maduración ósea. De ellos, los de uso más frecuente son el atlas radiográfico de *Greulich y Pyle* y el método de puntuación diseñado por *Tanner y Whitehouse*.

En la actualidad los avances sostenidos en computación e informática propician el desarrollo de sistemas que permiten la evaluación de la EO a través de métodos automatizados. *CASAS (Computer-Assisted Skeletal Systems)*, *Bone Xpert* y *CASMAS (Computer Aided Skeletal Maturity System)* son algunos de estos métodos. El software conocido como *BoneXpert*, diseñado en Dinamarca, es en la actualidad el único sistema para uso clínico en Europa.<sup>(31)</sup>

Otras técnicas de imagen como la RM y la ecografía también se utilizan como herramienta de diagnóstico en la valoración de la edad ósea. Existen varios trabajos que intentan validar la evaluación de la EO por métodos como *BonAge®* (Sunlight Medical Ltd, Tel Aviv, Israel) y *SonicBone* (Rishon Lezion, Israel) que ha desarrollado recientemente otro dispositivo portátil, *Sonicbone BAUS™*, que utiliza el ultrasonido como método cuantitativo comparándolo con los métodos tradicionales.<sup>(31,35,36)</sup>

Por un método u otro, la edad ósea es el único indicador aceptado de maduración. Refleja la edad biológica independientemente de la edad cronológica (EC).<sup>(31)</sup>

Una valoración de la EO puntual tiene menos valor que su ritmo de cambio. De hecho, el desfase entre la edad biológica y la EC no siempre es constante a lo largo de la infancia. La EO estará adelantada cuando un niño tiene niveles de esteroides sexuales elevados de forma prolongada, hecho que se produce en la PP central o periférica y en la hiperplasia suprarrenal congénita. Esta situación tiende a sobreestimar la talla adulta. La EO suele estar levemente adelantada en niños con talla alta, adrenarquia precoz o sobrepeso y síndromes genéticos como el síndrome de Sotos, Beckwith-Wiedemann y Marshall-Smith, todos asociados con EO avanzada significativamente.<sup>(31,33)</sup>

Cuando la edad ósea es superior a dos desviaciones estándar por encima del rango normal para la edad cronológica del niño, predice una pubertad precoz de rápida progresión, excepto en los casos de hipotiroidismo.<sup>(18)</sup>

Normalmente en las variantes de la pubertad no existen alteraciones de la edad ósea, sin embargo, la pubarquia puede acompañarse de un aumento de la velocidad de crecimiento en relación con la edad cronológica en grado variable.<sup>(1,9)</sup>

La solicitud de exámenes complementarios depende de la clínica, dada por el avance de los caracteres sexuales y la velocidad de crecimiento. La Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica sugiere la valoración de edad ósea cada seis meses y la realización de ecografía ginecológica con la misma periodicidad.<sup>(11,31)</sup>

## Ecografía pélvica

Para evaluar la actividad estrogénica sistémica en las variantes puberales la ecografía ginecológica es un elemento útil y complementario. Permite evidenciar en forma accesible la acción de los estrógenos a nivel uterino y ovárico.<sup>(31,37,38)</sup>

Es una herramienta de fácil realización que permite evaluar: dimensiones uterinas, la relación cuerpo/cérvix, el engrosamiento endometrial, las dimensiones ováricas y, adicionalmente, mostrar la presencia de masas y quistes foliculares.<sup>(37,39)</sup>

## Desarrollo del útero

El útero de la recién nacida está aumentado de tamaño debido a la influencia de las hormonas maternas, el cérvix es más grande que el *fundus*. La longitud máxima del útero es de 3,4 cm y el diámetro anteroposterior promedio es de 1,4 cm, con un máximo de 2,1 cm. En la gran mayoría de las recién nacidas la banda endometrial es visible como una línea ecogénica que puede estar rodeada por un halo hipoeoico.<sup>(17)</sup>

Después de este periodo, el útero se modifica convirtiéndose en una estructura tubular, con el cuello uterino del mismo tamaño o ligeramente más largo que el fondo uterino. Algunos plantean<sup>(17)</sup> que un diámetro longitudinal del útero mayor a 2,5 cm demuestra actividad estrogénica. Otros autores<sup>(31)</sup> sitúan la medida uterina en un valor entre 30-35 mm, pudiéndose utilizar además en las mensuraciones el diámetro anteroposterior del útero prepuberal, donde el límite superior de normalidad es de un centímetro. Similar efecto se demuestra con el predominio del diámetro del cuerpo uterino sobre el diámetro del cuello uterino en etapas pre puberales.<sup>(17)</sup>

Lo que sí es cierto es que su longitud aumenta paulatinamente hasta 4-4,5 cm a los siete años de edad. El revestimiento endometrial generalmente no es visible, aunque con equipos más modernos puede definirse similar a la etapa neonatal. Un hecho importante lo constituye la presencia de línea endometrial en edades tempranas, este es un hallazgo sonográfico importante para aseverar la influencia hormonal en alguna de las variantes de la pubertad.<sup>(17,31)</sup>

Al iniciarse la pubertad se observa un agrandamiento mayor del fondo uterino con respecto al cuello, la línea endometrial se puede observar más engrosada y el útero adquiere la forma piriforme, característica de la etapa adulta.<sup>(31)</sup>

## Desarrollo de los ovarios

En los primeros meses de vida el volumen medio de los ovarios es de 1,06 cm<sup>3</sup>, con un límite superior de 3,6 cm<sup>3</sup>. Al desaparecer la influencia de las hormonas maternas, el útero disminuye paulatinamente hasta un volumen máximo de 2,7 cm<sup>3</sup> al año de edad. A partir de este hasta el segundo año de vida disminuye a 1,7 cm<sup>3</sup>. Después de los 2 años, el volumen medio permanece por debajo de 1 cm<sup>3</sup> hasta los siete años.<sup>(31)</sup> De esta manera se infiere que un volumen ovárico mayor o igual a 2 cm<sup>3</sup> demuestra actividad estrogénica.<sup>(17)</sup>

En los ovarios, la foliculogénesis constituye un proceso constante desde la edad fetal hasta la menopausia, lo cual explica la presencia de quistes foliculares desde edades tempranas.<sup>(38)</sup> Las imágenes quísticas ováricas observadas por ultrasonido normalmente se clasifican según su tamaño en microquistes (menores de nueve milímetros) y macroquistes (miden nueve milímetros o más).<sup>(40)</sup>

Los quistes ováricos también se pueden clasificar según sus características. En el año 1988, *Nussbaum* describió una clasificación que aún se utiliza, la que los divide en simples o complejos. Los primeros son de contenido líquido puro, ecolúcido, con refuerzo posterior, unilocular, con una pared fina y regular, no vascularizada. El quiste complicado presenta un aspecto variable, seudosólido, con presencia de niveles líquidos, de coágulos y/o de seudotabiques.<sup>(40,41)</sup>

La presencia de quistes simples ováricos en recién nacidas son la regla y no la excepción. Los ovarios se visualizan con muchos folículos de diversos tamaños, multifoliculares (< 20 mm). Este aspecto desaparece en entre la cuarta y la sexta semanas de vida.<sup>(5)</sup>

El ovario prepuberal entre los dos y siete años de edad suele ser homogéneo durante la ecografía. Sin embargo, en condiciones normales, los ovarios de las niñas premenárquicas presentan numerosos folículos primordiales subdesarrollados que corresponden a microquistes, aunque pueden presentar algunos folículos bien formados de 5-10 mm, sin significado patológico.<sup>(38,40,41)</sup> Solo un porcentaje pequeño de niñas sanas en edad prepuberal tienen quistes más grandes.<sup>(5)</sup>

Se considera puberal la presencia de más de seis folículos de más de 10 mm de tamaño.<sup>(8)</sup> No obstante, debe tenerse en cuenta que niñas con telarquia prematura aislada o adrenarquia pueden tener un ovario con una morfología madura con seis o más quistes pequeños, o incluso mayores de 9 mm.<sup>(31)</sup> Sin embargo, se plantea que solo los quistes de ovarios mayores a dos centímetros deben considerarse patológicos.<sup>(42)</sup>

Los quistes foliculares ováricos funcionantes secretan estrógenos de forma transitoria, este hecho propicia el desarrollo mamario y, en ocasiones, cuando la producción estrogénica cae, se produce sangrado vaginal esporádico. Esto pudiera explicar la presencia de menarquia aislada. Los quistes que producen estos síntomas suelen ser relativamente grandes y pueden ser recurrentes, lo que puede acelerar la maduración ósea y favorecer el desarrollo de una pubertad adelantada o una PPC secundaria; sin olvidar que quistes funcionantes han sido descritos en telarquia prematura aislada y adrenarquia, describiéndose remisión de signos clínicos posinvolución del quiste.<sup>(31,43,44)</sup>

## **Ecografía abdominal**

Este método permite descartar la presencia de tumoraciones (suprarrenales, hígado) responsables de una PPP y también la evaluación de las alteraciones adrenales no tumorales, causante de algún cuadro clínico semejante.<sup>(31, 43)</sup>

## Ecografía de mama

Se reserva para el caso que el crecimiento sea unilateral o para descartar la presencia de tejido mamario o tejido graso. La presencia de adipomastia es un hecho cada vez más frecuente, por lo que la diferenciación entre la adipomastia y la telarquia es planteable en la práctica clínica.<sup>(45)</sup>

## Tomografía axial computarizada y resonancia magnética nuclear

Estos medios de diagnóstico no se utilizan en pacientes con variantes de la pubertad. Se reservan para niñas con sospecha de una pubertad precoz. Permite buscar lesiones del sistema nervioso central, como malformaciones, infecciones o lesiones tumorales (fundamentalmente hipotalámicas, hipofisarias, pineales y supraselares) causantes de pubertad precoz central, y se considera parte del estudio aún en ausencia de hallazgos neurológicos en pacientes con pubertad precoz. En las niñas con pubertad precoz, el 98 % es de origen central, de estas, el 74 % son idiopáticas.<sup>(45)</sup>

Una RM craneal, para evaluar la anatomía de la región hipotálamo-hipofisaria y descartar causa orgánica, debería realizarse si se demuestra una activación precoz del eje HHG, lo cual no ocurre en las variantes puberales.<sup>(1,31)</sup>

En las niñas, cuando la pubertad se inicia entre los seis y ocho años y sin síntomas neurológicos, el riesgo de causa orgánica es muy escaso (2-7 %) y se discute la conveniencia de realizar una RM craneal; no obstante, la mayoría de los centros continúa realizándola.<sup>(43)</sup> Este estudio no es utilizado en las variantes puberales, sin embargo, la RM permite descubrir incidentalomas: hipófisis grande, quiste pineal.<sup>(4)</sup>

La utilización de la RM pélvica es escasa. Casi siempre, la ecografía basta para el diagnóstico y el seguimiento, y permite descartar los principales diagnósticos diferenciales de una tumoración en la pelvis (duplicación digestiva, linfangioma quístico). En ocasiones, si el quiste es muy voluminoso, la RM puede ayudar a determinar el origen ovárico.<sup>(41)</sup>

Existen otras pruebas paraclínicas que, en conjunto con los hallazgos imagenológicos y el desarrollo clínico de las pacientes, permiten evaluar de manera individual cada caso y corroborar la presencia de pubertad precoz o de una de sus variantes del desarrollo puberal.<sup>(39)</sup>

Aunque las variantes puberales se describen cada vez con mayor frecuencia, las publicaciones encontradas no son muy abarcadoras, pues se distribuyen fundamentalmente de países europeos como España y algunas instituciones latinoamericanas de Colombia, Chile y Venezuela. En Cuba se encuentran escasos referentes similares en la literatura, a pesar de su frecuencia y la accesibilidad de estos pacientes a especialidades como la endocrinología pediátrica. Resultaría útil valorar estudios que establezcan su frecuencia, sus formas de presentación y el posible vínculo a algunos disruptores, según las zonas del país. Este artículo propicia el acercamiento a estos temas y facilita la apropiación de pautas para un futuro protocolo de trabajo según los hallazgos encontrados en las niñas con signos tempranos de pubertad. El adecuado

manejo de estas pacientes desde la atención primaria de salud evitaría defectos o excesos en sus servicios y la vinculación oportuna a centros de salud secundarios o terciarios, ya que las consecuencias tardías de este hecho no están bien estudiadas.

## Conclusiones

Las variantes de la pubertad han incrementado su frecuencia en los últimos años. El conocimiento de los disruptores endocrinológicos, la detección clínica temprana y la adecuada interpretación de estudios imagenológicos como edad ósea y ultrasonido ginecológico resulta de vital importancia para el manejo integral de estas pacientes por parte de médicos de la familia, pediatras y endocrinólogos.

## Referencias bibliográficas

1. Güemes-Hidalgo M, Ceñal González-Fierro MJ, Hidalgo Vicario MI. Pubertad y adolescencia. *Adolescere*. 2017 [acceso: 02/11/2019]; 5(1):7-22. Disponible en: <https://www.adolescenciasema.org/ficheros/REVISTA%20ADOLESCERE/vol5num1-2017/07-22%20Pubertad%20y%20adolescencia.pdf>
2. Soriano Guillén L, Argente Oliver J. Pubertad precoz. En: Cruz M, García JJ, Cruz O, Mintegi S, Moreno JM. *Manual de pediatría*. 4.<sup>a</sup> ed. Madrid: Ergón; 2019.
3. Eugster EA. Update on precocious puberty in girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2019;32(5):455-9. DOI: [10.1016/j.jpag.2019.05.011](https://doi.org/10.1016/j.jpag.2019.05.011)
4. Bouvattier C. Pubertad normal. Pubertad precoz y retraso puberal. *EMC - Ginecol-Obstet*. 2017;53(2):1-11. DOI: [10.1016/S1283-081X\(17\)84282-X](https://doi.org/10.1016/S1283-081X(17)84282-X)
5. Pozo Román J, Muñoz Calvo MT. Pubertad precoz y retraso puberal. *Pediatr Integral*. 2015 [acceso: 05/06/2018]; XIX(6):389-410. Disponible en: [https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2015/xix06/03/n6-389-410\\_Pubertad\\_Pozo.pdf](https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2015/xix06/03/n6-389-410_Pubertad_Pozo.pdf)
6. Barrio R, Roldan B, Martín-Frías M. Inducción de la pubertad. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2015 [acceso: 14/05/2018]; 6(Suppl). Disponible en: <http://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E12/P1-E12-S510-A282.pdf>
7. Lomniczi A, Wright H, Ojeda SR. Epigenetic regulation of female puberty. *Front Neuroendocrinol*. 2015 [acceso: 06/06/2018]; 36. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091302214000752?via%3Dihub>

8. Mejía de Beldjenna L. Caracterización de pubertad precoz en pacientes femeninas de tres instituciones de Cali, Colombia. Medicina (Bogotá). 2015 [acceso: 14/05/2018]; 37(4). Disponible en: <http://revistamedicina.net/ojsanm/index.php/Medicina/article/view/111-3/942>
9. Marcos Salas MV, Ibañez Toda L. Pubertad precoz y pubertad adelantada. En: AEPap. 12.º Curso de actualización pediatría 2015. Madrid: Lúa Ediciones; 2015. [acceso: 14/05/2018]. Disponible en: <https://www.aepap.org/sites/default/files/cursoaepap2015p95-105.pdf>
10. Soriano-Guillen L, Argente J. Pubertad precoz. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 11.ª ed. Madrid: Editorial Panamericana; 2014. p. 1258-65.
11. Rivero L, Zunino C, Cuadro MN, Giachetto G. Variantes normales del desarrollo puberal y pubertad precoz: análisis de dos casos clínicos. Rev Fac Cienc Salud UDES. 2016;3(1):77-82. DOI: [10.20320/rfcsudes.v3i1.110](https://doi.org/10.20320/rfcsudes.v3i1.110)
12. Argente J. Avances en el estudio molecular de la pubertad precoz. Rev Esp Endocrinol Pediatr. 2016 [acceso: 22/12/2019]; 7(Suppl). Disponible en: <http://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E18/P1-E18-S818-A342.pdf>
13. Corral Hospital S, Serena Gómez GM, Doval Alcalde I, Alberola López S. Botón mamario en niñas: no siempre es pubertad precoz idiopática. Form Act Pediatr Aten Prim. 2018 [22/12/2019]; 11(3):185-8. Disponible en: [http://archivos.fapap.es/files/639-1675-RUTA/11\\_Boton\\_mamario.pdf](http://archivos.fapap.es/files/639-1675-RUTA/11_Boton_mamario.pdf)
14. Arcari AJ, Freire AV, Ballerini MG, Ropelato MG, Escobar ME, Gryngarten MG. Desarrollo sexual precoz en niñas. Rev Hosp Niños (B. Aires). 2018 [acceso: 22/12/2019]; 60(270):244-9. Disponible en: <http://revistapediatria.com.ar/wp-content/uploads/2018/10/270-08-Desarrollo-sexual-precoz-en-nin%CC%83as.pdf>
15. Shin YL. An update on the genetic causes of central precocious puberty. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2016 [acceso: 22/12/2019]; 21(2):66-9. Disponible en: <https://e-apem.org/journal/view.php?doi=10.6065/apem.2016.21.2.66>
16. Sancho Rodríguez ML, Bueno Lozano G, Labarta Aizpún JI, Arriba Muñoz A. Evolución natural de la pubarquia precoz y posibles patologías asociadas. An Pediatr (Barc). 2018 [acceso: 22/12/2019]; 89(4):238-45. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403317304629>
17. Mericq V, Kraus J. Telarquia precoz en la niñez: causas y estudio. Rev Med Clin Condes. 2015 [acceso: 22/12/2019]; 26(1). Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-telarquia-precoz-ninez-causas-estudio-S0716864015000152>



18. Silva Sarmiento GE. Pubertad precoz: actualización con una visión desde la pediatría. CCAP. 2016 [acceso: 22/12/2019]; 14(3). Disponible en: <https://scp.com.co/wp-content/uploads/2015/10/14-5.pdf>
19. Haddad NG, Eugster EA. Precocious puberty. En: Jameson JL, De Groot LJ, de Kretser DM, eds. Endocrinology: Adult and Pediatric. 7.<sup>a</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. p. 2131-3.
20. Alonso García LA, Itza Martín N. Guía de algoritmos en pediatría de atención primaria. Adelanto puberal. Madrid: AEPap; 2019. [acceso: 12/12/2019]. Disponible en: [https://algoritmos.aepap.org/adjuntos/adelanto\\_puberal.pdf](https://algoritmos.aepap.org/adjuntos/adelanto_puberal.pdf)
21. SJD: Sant Joan de Déu Barcelona Hospital. Protocolo de estudio y actuación de la pubertad precoz en atención primaria; 2020. [actualizado: 01/10/2020; acceso: 25/07/2021;]. Disponible en: [https://www.sjdhospitalbarcelona.org/sites/default/files/u1/Para\\_profesionales/Programas\\_otros\\_centros/202010-vincles-protocolo-pubertad-precoz-hospital-sant-joan-deu-barcelona.pdf](https://www.sjdhospitalbarcelona.org/sites/default/files/u1/Para_profesionales/Programas_otros_centros/202010-vincles-protocolo-pubertad-precoz-hospital-sant-joan-deu-barcelona.pdf)
22. Perret Pérez C, Pérez Valenzuela C. Trastornos del desarrollo puberal. Manual de Pediatría. 2.<sup>a</sup> Buenos Aires: Ed. Argentina; 2020. p 150-70. [acceso: 28/02/2021]. Disponible en: <https://docer.com.ar/doc/vv55c1>
23. Álvarez L. Contaminantes ambientales y disruptores endocrinos. Ciencia e Investigación. 2017 [acceso: 22/12/2019]; 67(2). Disponible en: <http://aargentinapciencias.org/wp-content/uploads/2018/01/RevistasCel/tomo67-2/2-Alvarez-cei67-2-3.pdf>
24. Walker DM, Gore AC. Epigenetic impacts of endocrine disruptors in the brain. Rev Frontiers Neuroendocrinol. 2017;44:1-26. DOI: [10.1016/j.yfrne.2016.09.002](https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2016.09.002)
25. REDIUNLu. Database. Repositorio Digital Institucional de Acceso Abierto de la Universidad Nacional de Luján; 2018. [acceso: 25/07/2021]. Disponible en: [https://ri.unlu.edu.ar/xmlui/bitstream/handle/rediunlu/543/Tesis%20Maestria%20Batalle%20\(con%20correcciones\).pdf](https://ri.unlu.edu.ar/xmlui/bitstream/handle/rediunlu/543/Tesis%20Maestria%20Batalle%20(con%20correcciones).pdf)
26. Atay Z, Turan S, Guran T, Bereket A. The prevalence and risk factors of premature thelarche and pubarche in 4 to 8-year-old girls. Acta Paediatr. 2012 [acceso: 12/12/2019]; 101(2). Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1651-2227.2011.02444.x/full>
27. Landrigan PJ, Forman JA. Contaminantes químicos. En: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF, Behrman RE. Nelson. Tratado de pediatría. 20.<sup>a</sup> ed. España: Elsevier; 2016. p. 3561-5.
28. Cocco DR. Evaluación del peso y tamaño de órganos en pollos parrilleros adicionando a la dieta harina de chíá (Salvia hispánica L.) e hidroxitirosol. RID-

- UNS. Database . Repositorio Digital Institucional de la Universidad Nacional del Sur. 2020. [acceso: 25/07/2021]. Disponible en: <https://repositoriodigital.uns.edu.ar/handle/123456789/4923>
29. Estors Sastre B, Bragagnini Rodríguez P, Fernández Atuan R, Delgado Alvira R, Rihuete Heras MA, Gracia Romero J. Exposición a disruptores endocrinos y otros factores paternos en la etiología del hipospadias y la criptorquidia. *Cir Pediatr.* 2018 [acceso: 12/12/2019]; 28:128-32. Disponible en: [https://www.secipe.org/coldata/upload/revista/2015\\_28-3\\_128-132.pdf](https://www.secipe.org/coldata/upload/revista/2015_28-3_128-132.pdf)
30. Germani M, Fiuza Pérez MD, Sánchis Solera L, Hernández González L, García Hernández JA. Disruptores endocrinos e hipospadias en Gran Canaria (2012-2015). *Rev Esp Salud Pública.* 2018 [acceso: 02/11/2019]; 92:e201808055. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1135-57272018000100214](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272018000100214)
31. Castro-Feijóo L, Cabanas P, Barreiro J, Pombo M. Pruebas de imagen en el diagnóstico de la patología puberal. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2017 [acceso: 22/12/2019]; 8(2):42-54. Disponible en: <https://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E23/P1-E23-S1087-A439.pdf>
32. Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(3):265-74. DOI: [10.1016/S2213-8587\(15\)00380-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00380-0)
33. Medina Navarro M, Martín Tejedor B, López Siguero JP. El uso de la edad ósea en la práctica clínica. *An Pediatr Contin.* 2014 [acceso: 22/12/2019]; 12(6). Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-anales-pediatria-continuada-51-articulo-el-uso-edad-osea-practica-S1696281814702045>
34. Pose Lepe G, Villacrés F, Silva Fuente-Alba, Guiloff S. Correlación en la determinación de la edad ósea radiológica mediante el método de Greulich y Pyle versus la evaluación automatizada utilizando el software BoneXpert. *Rev Chil Pediatr.* 2018;89(5):606-11. DOI: [10.4067/S0370-41062018005000705](https://doi.org/10.4067/S0370-41062018005000705)
35. Wan J, Zhao Y, Feng Q, Zhang C. Summation of Ossification Ratios of Radius, Ulna and Femur: A New Parameter to Evaluate Bone Age by Ultrasound. *Ultrasound in medicine and biology.* 2020;46(7). DOI: [10.1016/j.ultrasmedbio.2020.03.021](https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2020.03.021)
36. Rachmiel M, Naugolni L, Mazor-Aronovitch K, Koren-Morag N, Bistritzer T. Bone age assessments by quantitative ultrasound (SonicBone) and hand X-ray based methods are comparable. *Isr Med Assoc J.* 2017 [acceso: 22/12/2019]; 19(9):533-8. Disponible en: <https://www.ima.org.il/FilesUploadPublic/IMAJ/0/254/127198.pdf>

37. Montes González JC, De La Pedraja Gómez-Ceballos I, Lerma Gallardo JL, López De Lara D, Llanos Pérez D. SERAM. [Internet]. Importancia de la ecografía pélvica en la valoración de la pubertad precoz femenina. Madrid: Sociedad Española de Radiología Médica; 2018. [acceso: 29/01/2021]. Disponible en: <https://piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/308/233>
38. López Milián MM, Méndez López M, Méndez López L. Quiste de ovario en niñas: enfoque actual del problema. Rev Inf Cient. 2016 [acceso: 03/11/2019]; 95(1):202-12. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revinficie/ric-2016/ric161t.pdf>
39. Mejorado Molano FJ, Soriano Guillén L. Pubertad precoz y adelantada. Pediatr Integral. 2020 [acceso: 03/11/2019]; XXIV(4):183-90. Disponible en: [https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2020/xxiv04/01/n4-183-190\\_LeandroSoriano.pdf](https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2020/xxiv04/01/n4-183-190_LeandroSoriano.pdf)
40. Unda Haro S, Neria Maguey E, Zalles Vidal C, Acevedo Polacovich D. Manejo del quiste de ovario neonatal. An Med (Mex). 2016 [acceso: 12/11/2019]; 61(4):275-8. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/abc/bc-2016/bc164g.pdf>
41. Pienkowski C, Cartault A, Lemasson F, Vial J, Mouttalib S. Exploración ginecológica y ecografía pélvica en niñas. Orientaciones diagnósticas principales. EMC Ginecol Obstet. 2017;53(3):1-17. DOI: [10.1016/S1283-081X\(17\)85964-6](https://doi.org/10.1016/S1283-081X(17)85964-6)
42. Fernández Núñez G, Hernández Guillama G, Inclán Llanes JM, Marichal Capote T. Diagnóstico ultrasonográfico prenatal y seguimiento postnatal de quiste de ovario en neonatos. Medimay. 2014 [acceso: 17/12/2019]; 20(3). Disponible en: <http://revcmhabana.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/669>
43. Pozo Román J, Márquez Rivera M, Muñoz Calvo. Pubertad precoz y retraso puberal. Adolescere. 2017 [acceso: 08/02/2021]; 5(1):23-49. Disponible en: <https://www.adolescenciasema.org/ficheros/REVISTA%20ADOLESCERE/vol5num1-2017/23-49%20Pubertad%20precoz%20y%20retraso%20puberal.pdf>
44. Fabian Nader J. Pubertad precoz, telarca precoz y adrenarca. Argentina: 7.º Congreso Argentino de Pediatría General Ambulatoria; 2018. [acceso: 03/11/2019]. Disponible en: [https://www.sap.org.ar/docs/congresos\\_2018/Ambulatoria/Mi%C3%A9rcoles%20%20de%20noviembre/M30%20Nader.%20Pubertad%20Precoz.pdf](https://www.sap.org.ar/docs/congresos_2018/Ambulatoria/Mi%C3%A9rcoles%20%20de%20noviembre/M30%20Nader.%20Pubertad%20Precoz.pdf)
45. Martínez-Aedo Ollero MA, Godoy Molina E. Pubertad precoz y variantes de la normalidad. Protoc diagn ter pediatr. 2019 [acceso: 03/12/2020]; 1:239-52. Disponible en: [https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/15\\_pubertadp.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/15_pubertadp.pdf)

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Contribuciones de los autores

*Conceptualización:* Leidelén Esquivel Sosa, Julieta García Sáez.

*Curación de datos:* Leidelén Esquivel Sosa, Julieta García Sáez.

*Análisis formal:* Leidelén Esquivel Sosa, Julieta García Sáez.

*Adquisición de fondos:* No

*Investigación:* Leidelén Esquivel Sosa, Julieta García Sáez.

*Metodología:* Leidelén Esquivel Sosa

*Administración del proyecto:* Leidelén Esquivel Sosa

*Recursos:* Leidelén Esquivel Sosa, Julieta García Sáez.

*Software:* Leidelén Esquivel Sosa

*Supervisión:* Leidelén Esquivel Sosa, Julieta García Sáez.

*Validación:* Leidelén Esquivel Sosa, Julieta García Sáez.

*Visualización:* Leidelén Esquivel Sosa, Julieta García Sáez.

*Redacción - borrador original:* Leidelén Esquivel Sosa

*Redacción - revisión y edición:* Leidelén Esquivel Sosa, Julieta García Sáez.