



RESOLUCIÓN DIRECTORAL

Lima, 30 de noviembre de 2018.

VISTO:

El Expediente N° 23092-2018, que contiene el Oficio N° 414-DPE/HCH-2018, de fecha 12 de septiembre de 2018, del Departamento de Pediatría, y;

CONSIDERANDO:

Que, mediante el documento de visto, el Jefe del Departamento de Pediatría remite la propuesta de Guía de Práctica Clínica de Pubertad Precoz.

Que, mediante Informe Técnico N° 088-OGC-2018-HCH, fecha 26 de octubre de 2018, la Oficina de Gestión de la Calidad, se ha pronunciado favorablemente sobre la propuesta de Guía de Práctica Clínica de Pubertad Precoz, presentada por el Jefe del Departamento de Pediatría;

Que, el Artículo VI del Título Preliminar de la Ley N° 26842, Ley General de Salud, publicada con fecha 20 de junio de 1997, establece que es responsabilidad del Estado promover las condiciones que garanticen una adecuada cobertura de prestaciones de salud a la población, en términos socialmente aceptables de seguridad, oportunidad y calidad;

Que, el Artículo 3° literales b) y c) del Reglamento de Organización y Funciones del Hospital Cayetano Heredia, aprobado por Resolución Ministerial N° 216-2007/MINSA, emitida con fecha 09 de marzo de 2007, establece entre las funciones generales del Hospital Cayetano Heredia, defender la vida y proteger la salud de la persona desde su concepción hasta su muerte natural, lograr la prevención y disminución de los riesgos y daños a la salud;

Que, el Artículo 6° Literal e) del citado reglamento, establece las atribuciones y responsabilidades del Director General, entre las cuales se encuentra, la prerrogativa de expedir actos resolutiveos en asuntos que sean de su competencia;

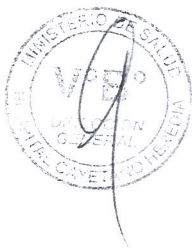
Que, el artículo 46, literal c), del mismo cuerpo legal, establece entre las funciones del Departamento de Pediatría: Proponer, ejecutar y evaluar protocolos y procedimientos de atención médica especializada en pediatría, orientados a proporcionar un servicio eficiente y eficaz;

Que, con Resolución Ministerial N° 302-2015-MINSA, se aprueba la Norma Técnica N° 117-MINSA/DGSP-V.01, "Norma Técnica de Salud para la Elaboración y Uso de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud", la cual tiene como finalidad contribuir a la calidad y seguridad de las atenciones de salud, respaldadas por Guías de Práctica Clínica, basadas en evidencias científicas, ofreciendo el máximo beneficio y el mínimo riesgo para los usuarios de las prestaciones en salud, así como la optimización y racionalización del uso de los recursos;

Que, mediante Resolución Ministerial N° 414-2015/MINSA, se aprueba el Documento Técnico: "Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica", el mismo, que tiene la finalidad de contribuir a la mejora de la calidad de la atención en salud, con énfasis en la eficiencia, efectividad y seguridad; a través de la formulación de Guías de Práctica Clínica que respondan a las prioridades nacionales, regionales y/o local;

Que, mediante Resolución Ministerial N° 850-2016/MINSA publicada en el Diario Oficial "El Peruano" el 28 de octubre de 2016, se aprobó las "Normas para la Elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud"; cuyo objetivo general es establecer las disposiciones relacionadas con los procesos de formulación, aprobación, modificación y difusión de los Documentos Normativos que expide el Ministerio de Salud;

Que, con el propósito de continuar con el desarrollo de las actividades y procesos técnico-administrativos a nivel institucional, así como alcanzar los objetivos y metas en el Hospital Cayetano Heredia, resulta pertinente atender la propuesta presentada por el Jefe del Departamento de Pediatría, aprobando las propuestas de Guía de Práctica Clínica de Pubertad Precoz, indicada en el primer considerando de la presente resolución;



L



Que, conforme a la opinión favorable emitida por la Oficina de Asesoría Jurídica, mediante el Informe N° 981-2018-OEPE/HNCH, de fecha 07 de noviembre de 2018.

Con las visaciones del Jefe del Departamento de Pediatría, la Jefa de la Oficina de Gestión de la Calidad y la Jefa de la Oficina de Asesoría Jurídica;

De conformidad con las normas contenidas en la Decreto Legislativo N° 1161, Ley de Organización y Funciones del Ministerio de Salud, el Reglamento de Organización y Funciones del Ministerio de Salud, aprobado con Decreto Supremo N° 007-2016-SA, la Ley N° 27444, Ley del Procedimiento Administrativo General y el Reglamento de Organización y Funciones del Hospital Cayetano Heredia, aprobado por Resolución Ministerial N° 216-2007/MINSA;

SE RESUELVE:

Artículo 1°.- Aprobar la GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE PUBERTAD PRECOZ del Departamento de Pediatría del Hospital Cayetano Heredia; por las consideraciones expuestas y que en anexo aparte forman parte de la presente Resolución.

Artículo 2°.- Encargar al Departamento de Pediatría proceda a la difusión, implementación, supervisión y seguimiento de la GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA aprobada en el artículo 1° de la presente Resolución.

Artículo 3°.- Disponer la Publicación de la referida GUIA, en el Portal del Transparencia Estándar del Hospital Cayetano Heredia.

REGÍSTRESE Y COMUNÍQUESE

ACPR/BAIC/phng

Distribución:

- () DG
- () DPE
- () OGC
- () OAJ
- () OCOM
- () Archivo

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL CAYETANO HEREDIA
Dra. AIDA CECILIA PALACIOS RAMIREZ
DIRECTORA GENERAL
C.M.P. 23579 R.N.E. 9921



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE PUBERTAD PRECOZ CENTRAL

I. FINALIDAD

Contribuir a estandarizar los criterios para la detección temprana y manejo oportuno de los niños con pubertad precoz central.

II. OBJETIVO

- Identificar a los niños con sospecha de pubertad precoz.
- Confirmar el diagnóstico de pubertad precoz central.
- Tratar adecuadamente a los niños con pubertad precoz central.
- Prevenir las complicaciones de los niños con pubertad precoz.

III. AMBITO DE APLICACIÓN

Esta guía será utilizada por los médicos pediatras y endocrinólogos pediatras del Departamento de Pediatría del Hospital Cayetano Heredia.

IV. PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR

Diagnóstico y Tratamiento de Pubertad Precoz en los niños

4.1 NOMBRE Y CODIGO: PUBERTAD PRECOZ (E30.1)

V. CONSIDERACIONES GENERALES

5.1 DEFINICIÓN:

La Pubertad Precoz es la aparición de las características sexuales secundarias antes de los 8 años de edad cronológica en las niñas y antes de los 9 años en los niños, de curso progresivo.^{1,2}

5.2 ETIOLOGIA

El inicio precoz de la pubertad puede darse bajo dos mecanismos

- Por desinhibición prematura del generador de pulsos de GnRH a nivel Hipotalámico, activando el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (HHG) y originando una Pubertad Precoz Central (PPC), isosexual o verdadera, considerada dependiente de GnRH^{3,4}
- Por secreción extrahipofisiaria de gonadotrofinas o secreción de esteroides gonadales independiente del estímulo de GnRH, esto origina una Pubertad Precoz Periférica (PPP), que puede ser isosexual (caracteres sexuales acordes al sexo) o heterosexual (caracteres sexuales secundarios discordantes con el sexo, feminización inapropiada en los varones o virilización en las mujeres)^{5,6,7}

5.3 FISIOPATOLOGIA

La PPC se caracteriza por la activación prematura del generador de pulsos de GnRH a nivel hipotalámico, generando una secreción pulsátil de gonadotrofinas a predominio nocturno, con mayor secreción de LH que de FSH, con posterior elevación de esteroides sexuales gonadales circulantes^{8,9}, lo que induce el desarrollo sexual típico de la pubertad.

La activación del generador hipotalámico de pulsos de GnRH es decisiva para el inicio de la pubertad, ésta obedece a una pérdida del equilibrio entre la actividad neuronales que controlan la secreción de GnRH, tanto la excitatoria (Glutamato y el sistema de comunicación transináptico dado por la unión del péptido Kisspeptina a su receptor GPR54 / Kiss1R) y la actividad inhibitoria (aminoácido Gammaaminobutírico -GABA)^{2,9}.

El aumento del Glutamato o Kisspeptina estimula la liberación de GnRH tanto por acción directa sobre las neuronas productoras de GnRH o indirectamente a través de alteraciones en sistema neuronal GABAérgico, sin embargo aún no se ha identificado el mecanismo que produce los cambios en estos sistemas de información transináptica excitatoria e inhibitoria^{9,10,11}. También existen otros neurotransmisores que intervienen en el control de la secreción de GnRH, tales como Noradrenalina, Neuropeptido Y, encefalinas, endorfinas, y otros mediadores hormonales como Hormona de crecimiento, IGFI, Leptina².



1

5.4 ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS

La prevalencia de pubertad precoz se estima en 1/5.000-1/10.000¹² siendo mayor en pacientes con enfermedades o lesiones del sistema nervioso central.

La PPC es más frecuente en niñas que en niños, con una relación variable entre 3:1 a 23:1 según los diferentes estudios.

Las causas de Pubertad Precoz según sexo son variables. En las niñas el 74% no tiene una causa conocida, denominándose a esta situación clínica Pubertad Precoz Idiopática, en los niños esta situación representa sólo el 20%. Es importante resaltar que en los varones entre el 30-40% de los casos de Pubertad Precoz puede estar asociado a una causa orgánica.¹³

Entre las causas orgánicas mas frecuentes de Pubertad Precoz Central, sobre todo a edades tempranas, figura el hamartoma hipotalámico, que habitualmente es asintomático y en raras ocasiones causa convulsiones refractarias a tratamientos estándares^{12,14}

5.5 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL INICIO DE LA PUBERTAD¹⁵:

Los factores involucrados en el inicio precoz de la pubertad son diversos, identificándose factores genéticos, factores biológicos (dados por la activación del generador hipotalámico de pulsos de GnRH), presencia de comorbilidades asociadas y factores ambientales como la condición psicosocial, socioeconómica, nutrición y etnia¹⁴

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.1 CUADRO CLÍNICO

La secuencia de aparición de los síntomas y signos de Pubertad precoz es variable según el sexo e importante para determinar el origen central o periférico de esta patología

En la pubertad precoz de origen central la aparición de características sexuales es similar al de una pubertad normal. En mujeres el primer signo de desarrollo sexual suele ser la aparición del botón mamario (telarquia), seguido del vello púbico, el engrosamiento de la mucosa vaginal, el aumento del tamaño de útero y ovarios (longitud uterina mayor de 3,4 cm por ecografía)^{16,17,18} y finalmente la menarquia. La maduración sexual se da con la ovulación, que implica la adquisición de fertilidad y capacidad reproductiva.

En los varones habitualmente el primer signo de desarrollo sexual es el aumento de volumen testicular mayor o igual a 4 ml, con posterior aparición de vello púbico, aumento del tamaño y grosor del pene, con espermatogénesis.

Tanto en mujeres como en varones pueden evidenciarse signos y síntomas de adrenarquia: acné, piel grasa, vello facial y corporal, desarrollo del vello púbico y axilar, olor de glándulas apocrinas. Además ocurren otros cambios: modificación de las relaciones segmentarias y de composición del tejido, desarrollo muscular, aceleración de la velocidad de crecimiento y del crecimiento longitudinal (estirón puberal).

Es importante la búsqueda de síntomas y signos asociados; en el caso de Pubertad precoz central pueden presentarse cefalea, trastornos visuales, diabetes insípida, hidrocefalia, atrofia óptica, lesiones en piel como maculas hiperpigmentadas^{16,19}, cambios psicológicos y emocionales

Enfoque de la Historia clínica.

La historia clínica debe orientar las causas y el diagnóstico diferencial de Pubertad Precoz por lo que se recomienda seguir las siguientes pautas:²⁰



A

Anamnesis:

Recopilar información respecto a:

- Tiempo aproximado de aparición del primer signo desarrollo puberal.
- Secuencia de aparición de signos de desarrollo puberal
- Signos o síntomas asociados como cefalea, alteraciones visuales, vómitos, aceleración de crecimiento.

Antecedentes personales

Recopilar información sobre:

- Edad gestacional, peso, talla y perímetro cefálico al nacimiento
- Desarrollo Psicomotor
- Rendimiento escolar
- Antecedentes patológicos de trastornos asociados a pubertad precoz central (meningitis, tumor cerebral, TEC, irradiación craneal, histiocitosis, neurofibromatosis, enfermedad hipóxico-isquémica)
- Fuentes de hormonas esteroideas exógenas (píldoras anticonceptivas, cremas de estrógenos o testosterona)
- Exposición a químicos ambientales con actividad estrogénica (insecticidas tipo ftalatos, aceites cosméticos con lavanda)

Antecedentes Familiares

Indagar:

- la edad aproximada de inicio de desarrollo puberal en los padres
- edad de menarquia de la madre
- edad de estrón puberal del padre (menor de 12 años es sugestivo de herencia autosómica dominante)

Examen físico:

Para un adecuado examen físico en el paciente con diagnóstico de Pubertad Precoz se recomienda evaluar los siguientes parámetros:

- Antropometría. Talla (evaluar curva de crecimiento, Z score, Velocidad de crecimiento), Peso, IMC (Determinar si existe Obesidad asociada).
- Fascies: determinar si existe dismorfia o facies característica
- Piel: la inspección de la piel buscando especialmente máculas hiperpigmentadas (características de la neurofibromatosis y del síndrome de McCune-Albright)
- Región tiroidea. Evaluar la presencia de bocio.
- Desarrollo puberal según Estadios de Tanner, presencia de vello axilar, longitud de pene, longitud de clitoris
- Examen neurológico completo

6.2 DIAGNÓSTICO

6.2.1 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS:

Clínicos

- Inicio de desarrollo puberal antes de los 8 años de edad cronológica en las niñas (estadio M2 de Tanner) y antes de los 9 años en los niños (estadio G2 de Tanner) ²¹
- Secuencia de aparición de características sexuales secundarias similar a la de pubertad normal
- Progresión del estadio puberal



- Velocidad de crecimiento mayor 6 cm/año ²²
- Proyección de talla por encima de rango genético

Bioquímicos

- Gonadotropinas plasmáticas (LH, FSH) LH basal mayor de 0.3 UI/L (ICMA ultrasensible) tiene una especificidad del 100% y una correlación fuerte, $r=0.79$, para un valor de LH > 5mUI/ml pos estimulación con GnRH ^{23,24} o mayor de 0.6 UI/L (IFMA) ²⁵

Test estándar de estimulación de GnRH: Determinación de LH basal y a los 60 minutos posteriores a la aplicación de 100 mcg endovenoso de GnRH o LHRH. Se considera respuesta puberal el nivel de LH post estimulación mayor de 5 UI/L por método de ICMA ²⁴. Pico de LH > 5 mUI/ml post test de estimulación con GnRH tiene una sensibilidad de 62%, especificidad 93.7%, VPP 98% y VPN 33.3% para el diagnóstico de pubertad precoz ²⁶.

Se realizará cuando aun luego de la evaluación inicial sea necesario diferenciar pubertad precoz central de periférica.

Imágenes

- Longitud uterina mayor de 3.4cm tiene una sensibilidad de 80.2%, especificidad 57.8%, VPP 89% y VPN 40.7% para el diagnóstico de pubertad precoz ²⁶.
- Volumen ovárico mayor de 1.2 ml. por ecografía tiene una sensibilidad de 82% y una especificidad de 95% para el diagnóstico de pubertad precoz ²⁷.
- Edad ósea avanzada en más de 1 año con respecto a la edad cronológica tiene una correlación positiva buena con el pico de LH estimada ≥ 5 ^{27,28}.
- Resonancia magnética de silla turca sin y con contraste (con gadolinio), permite diagnosticar alteraciones estructurales del sistema nervioso central. Son características de estadio puberal, hipófisis hipertrófica en T1, altura de hipófisis mayor de 6 mm y borde superior convexo ²⁹.

Según los hallazgos en la RMN de hipófisis se clasificarán como:

Pubertad Precoz Central Idiopática (Sin lesión del Sistema nervioso central): Ausencia de lesión estructural en el Sistema nervioso central por Resonancia Magnética (RM)

Pubertad Precoz Central Orgánica (Con lesión del Sistema nervioso central): Evidencia de lesión estructural en el Sistema nervioso central por Resonancia Magnética de silla turca (RM)

Enfoque diagnóstico

Inicie el enfoque diagnóstico de Pubertad Precoz siguiendo los siguientes pasos de acuerdo al sexo del paciente.

a) En mujeres

1. Si presenta telarquia prematura como único signo de desarrollo puberal, solicite una radiografía de mano izquierda posición frontal para evaluar Edad ósea y determine:
 - Si la edad ósea está acorde o menor a la cronológica considerar como causa probable una Telarquia prematura aislada. Efectúe controles clínicos cada tres meses y edad ósea cada seis meses, hasta los 8 años de edad cronológica, vigilando la aparición de nuevos signos de desarrollo puberal o maduración acelerada de la edad ósea.



Handwritten signature or mark.

- Si la edad ósea está adelantada en un año y LH basal <0.3 mUI/ml, sin alteración de velocidad de crecimiento, realice control clínico en 3 meses. Verifique progresión de estadio puberal y cambio en velocidad de crecimiento.
 - Si la edad ósea está adelantada en un año y LH basal >0.3 mUI/ml, con progresión de desarrollo puberal y/o con aceleración de velocidad de crecimiento, considere Pubertad precoz central. Ante esta situación debe realizarse una resonancia magnética cerebral con contraste, para evaluar la presencia de lesión intracraneal:
 - Si tiene evidencia de lesión intracraneal, considere como causa probable una Pubertad precoz orgánica
 - Si no tiene evidencia de lesión intracraneal considere como causa probable una Pubertad precoz idiopática
2. Si presenta telarquia y pubarquia, con edad ósea avanzada considere como causa probable una Pubertad precoz y solicite un test de GnRH para determinar si corresponde a Pubertad precoz central o periférica:
- Si el test de GnRH muestra respuesta puberal considere como causa probable una Pubertad Precoz central, y realice RMN de región sellar.
 - Si el test de GnRH no muestra una respuesta puberal considere como causa probable una Pubertad Precoz Periférica y oriéntese según los signos puberales y el sexo del paciente.
3. Si la paciente presenta sólo pubarquia o pubarquia fue su primer signo de desarrollo puberal y presenta edad ósea avanzada considere como causa probable una Pubertad Precoz Periférica.
- a) En varones:
1. Si presenta Pubarquia y/o aumento de tamaño del pene, evaluar el volumen testicular clínicamente, según estadio de Prader:
- Si hay aumento del volumen testicular (mayor o igual a 4 ml), y edad ósea es adelantada, con LH mayor a 0.3 mUI/ml considere como causa probable una Pubertad Precoz central y solicite resonancia magnética cerebral con contraste, con la finalidad de evaluar la presencia de lesión intracraneal.
 - Si no hay aumento del volumen testicular considere como causa probable una Pubertad precoz periférica.
2. Si presenta pubarquia prematura solicite una radiografía de mano izquierda posición frontal para evaluar Edad ósea y evalúe:
- Si no tiene edad ósea adelantada considere como causa probable una Adrenarquia prematura aislada y realice controles clínicos cada tres meses y edad ósea cada seis meses, hasta los 9 años de edad cronológica evaluando la aparición de nuevos signos de desarrollo puberal o maduración acelerada de la edad ósea.
 - Si la edad ósea es adelantada considere la probabilidad de una Pubertad precoz periférica y considere el dosaje de Dehidroepiandrosterona sulfato, 17 OH-Progesterona, testosterona total y ecografía abdominal.

6.2.2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Pubertad Precoz Periférica

Criterios diagnósticos:

- Secuencia de aparición de características sexuales secundarias que no corresponden a pubertad normal (pubarca o menarquia primero) antes de los 8 años en mujeres y antes de los 9 años en el varón, como



Handwritten signature.

consecuencia de producción de andrógenos o estrógenos en ausencia de una activación del eje hipotálamo- hipófiso- adrenal.

- Progresión del estadio puberal
- Velocidad de crecimiento mayor a 6 cm/año ²².

6.3 EXÁMENES AUXILIARES:

6.3.1 Laboratorio: LH, FSH, estradiol, T4libre, TSH

6.3.2 Imágenes: edad ósea (radiografía de mano en posición frontal), ecografía pélvica

6.3.3 Exámenes especializados: Test de estimulación de GnRH, RMN de hipófisis con contraste

6.4 MANEJO SEGÚN NIVEL RESOLUTIVO:

6.4.1 Medidas generales y preventivas

El personal médico responsable de la atención del niño y el adolescente debe estar capacitado para:

- Evaluar y detectar precozmente los signos de desarrollo puberal en niños y niñas aparentemente sanos
- Interpretar las gráficas de crecimiento que permita detectar tempranamente aceleración de la velocidad de crecimiento y talla discordante a la edad cronológica o a la talla genética.
- Identificar factores de riesgo para pubertad precoz.

6.4.2 Tratamiento

Tratamiento de Pubertad Precoz Central Idiopática:

- Agonista de GnRH (GnRHa):
Triptorelina Depot: 3.75 mg IM, 80-100ug /k cada 28 días^{18, 30 33}
- Leuprorelina Acetato: 7.5 mg IM, ó 0.3 mg/kg de peso corporal cada 28 días^{17 20 33 37}
- Tratamiento suplementario: Durante la terapia con agonistas de GnRH, se recomienda administrar suplementos de calcio según los requerimiento por edad y sexo según la Food and Nutrition Board, National Research Council.

Monitoreo del tratamiento con análogos de GnRh

En los pacientes con pubertad precoz, se recomienda seguimiento clínico, controles de laboratorio e imágenes: ^{33,35}.

Clínico: debe ser periódico, cada 1-3 meses

- evaluación de velocidad de crecimiento: debe disminuir a menos de 7cm/año
- evolución del estadio de Tanner: en pacientes en tratamiento con análogos de GnRH puede disminuir la turgencia y el tamaño de la mama o testículo

Laboratorio: control de LH, FSH, estradiol trimestralmente

Edad ósea: cada 6 meses

Tratamiento de la pubertad precoz central orgánica

En caso de encontrar lesión estructural en SNC debe proporcionarse el tratamiento específico para la patología. (Cirugía, radioterapia según corresponda).

Tratamientos complementarios

Evaluación psicológica: en caso fuera necesario según la edad.

Evaluación por oftalmología y neurología en caso de lesión orgánica del SNC



X

6.4.3. Efectos Colaterales del tratamiento con Agonistas de GnRH.

Los análogos sintéticos de GnRH son generalmente bien tolerados en niños y adolescentes. Molestias ocasionales: cefalea o accesos repentinos de calor, son usualmente de corto plazo y no interfieren con terapia.

Efectos adversos locales: ocurren en el 10 % - 15 % de pacientes y solo si son persistentes debería cambiarse de agente, porque pueden producirse abscesos estériles en un menor porcentaje de pacientes.

Efectos adversos graves: anafilaxia, sumamente rara pero esta descrita.

6.4.4. Signos de alarma: no aplica

6.4.5. Criterios de alta del tratamiento con agonistas de GnRH:

- Son indicadores de suspensión del tratamiento: Edad ósea de 12.5 años en las niñas y la de 13.5 años en los varones ²².
- Factores que influencia en la detención del tratamiento: obtención de la meta primaria: maximizar la estatura, sincronizando pubertad con sus similares en edad, disminución del estrés psicológico debido a la pubertad precoz.

6.4.6. Pronóstico:

Variable según la causa de la pubertad precoz. Si la causa es pubertad precoz central idiopática, el objetivo de mejorar la talla final adulta dependerá de la edad ósea y la talla en el inicio del tratamiento.

6.5. COMPLICACIONES

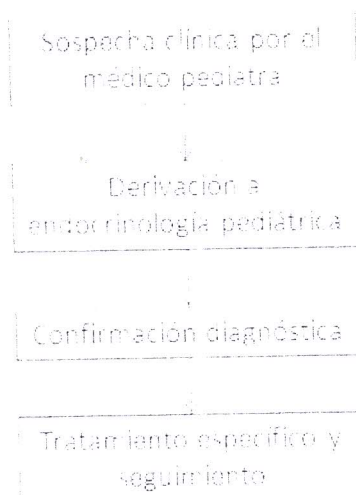
- Deterioro de la talla final adulta.
- Trastornos emocionales como consecuencia de afrontar las características sexuales secundarias en edades precoces.
- Riesgo de embarazos prematuros o abuso sexual.

6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRAREFERENCIA

- El personal de salud del Primer Nivel de Atención debe referir a un nivel superior de atención ante la evidencia de desarrollo puberal en mujeres menores de 8 años y en varones menores de 9 años de edad cronológica.
- El Médico Endocrinólogo y el Pediatra Endocrinólogo deben estar capacitados para el diagnóstico y tratamiento de Pubertad precoz y realizar la Contrareferencia cuando sea necesario.

6.7. FLUXOGRAMA:

El Flujoograma de procesos de evaluación del paciente con pubertad precoz consta de 4 pasos



Handwritten signature or mark.

VII. ANEXOS

GONADOTROPINA DEPENDIENTES (PPC)

- LESIONES DEL SNC

- Hamartoma hipotalámico
- Tumores: glioma óptico, tumor de células germinales, astrocitoma
- Malformaciones congénitas: quiste aracnoideo, hidrocefalia, defectos del tubo neural
- Adquiridos: TEC, Irradiación craneal, infecciones del SNC, Asfixia perinatal

- SIN LESIONES DEL SNC

- Idiopática
- Activación KISS1 y GPR54
- Exposición a disruptores endocrinos: exceso de esteroides endógenos
- Hiperplasia adrenal congénita

INDEPENDIENTE DE GONADOTROPINAS (PPP)

- PPP ISOSEXUAL

- Varones

- Tumores del SNC: secretores de Hormonas gonadotropinas coriónicas (hCG): teratomas, corioepiteliomas, germinoma
- Tumores extracraneales secretores de hCG: teratoma, coriocarcinoma
- Hipersecreción de andrógenos por Suprarrenales o testículos:
- Hiperplasia suprarrenal congénita, neoplasia suprarrenal virilizante, adenoma de las células de Leydig, testotoxicosis familiar

- Mujeres

- Quiste ovárico
- Neoplasia ovárica o suprarrenal: secretora de estrógenos
- Síndrome de Peutz Jeghers

- En ambos sexos

- Síndrome de McCune Albright
- Hipotiroidismo
- Exógena: exposición a estrógenos: alimentos, fármacos o cosméticos

- PPP HETEROSEXUAL

- Feminización en varones:

- Neoplasia suprarrenal
- Colioepitelioma, Deficiencia de CYP11B1
- Hiperplasia suprarrenal de comienzo tardío
- Neoplasia testicular (Síndrome de Peutz Jeghers)
- Iatrogenia

- Virilización en las mujeres

- Hiperplasia suprarrenal congénita
- Neoplasia suprarrenal virilizante (síndrome de Cushing)
- Neoplasia ovárica virilizante (arrenoblastoma)
- Iatrogenia
- Síndrome de resistencia al cortisol
- Deficiencia de aromatasa



Handwritten signature or mark.

Escala de Tanner en niños	
	Escala 1: Sin vello púbico
	Escala 2: Vello escaso, fino, no rizado escaso, en la zona inguinal
	Escala 3: Vello escaso, algo ondulado, no rizado escaso, en la zona inguinal
	Escala 4: Vello moderado, ondulado, no rizado escaso, en la zona inguinal
	Escala 5: Vello adulto, rizado, en la zona inguinal

Figura 1. Escala de Tanner en niños.

Escala de Tanner en niños	
	Escala 1: Sin vello púbico. Testículos y pene infantiles.
	Escala 2: Aumento del escroto y testículos, piel del escroto enrojecida y arrugada, pene infantil, vello púbico escaso en la base del pene.
	Escala 3: Alargamiento y engrosamiento del pene. Aumento de testículos, escroto, vello sobre pubis rizado, grueso y en arco.
	Escala 4: Ensanchamiento del pene y del glande, aumento de testículos, aumento y oscurecimiento del escroto, vello púbico adulto que no cubre los muslos.
	Escala 5: Genitales adultos, vello adulto que se extiende a zona medial de muslos.

Figura 2. Escala de Tanner en niños.



Handwritten signature or mark.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Buck Louis GM, Gray LE Jr, Marcus M, et al. Environmental factors and puberty timing: expert panel research needs. *Pediatrics*. 2008;121(2 suppl):S192-S207.
2. Mouritsen A, Aksglaede L, et al. Hypothesis: exposure to endocrine-disrupting chemicals may interfere with timing of puberty. *International Journal of Andrology*. 2010; 33, 346-359.
3. Ebanouli Gani and Richard Quinton. Physiological significance of the rhythmic secretion of hypothalamic and pituitary hormones. *Prog Brain Res*. 2010;181:111-26.
4. Hayes F, Crowley W. Gonadotropin Pulsations across Development. *Horm Res* 1998;49:163-168.
5. Eugster E. Peripheral Precocious Puberty: Causes and Current Management. *Horm Res* 2009; 71(suppl 1):64-87.
6. McCartney C. Maturation of Sleep-Wake Gonadotrophin-Releasing Hormone Secretion Across Puberty in Girls: Potential Mechanisms and Relevance to the Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Neuroendocrinology*, 2010; 22, 701-709.
7. Yturriaga R, Gaztelu L. En Pubertad. Dieguez C, Yturriaga R, 2ª ed. Madrid, McGraw-Hill Interamericana, 2006. 53-71.
8. Heger S, Sippell WG, Partsch CJ. Gonadotropin-releasing hormone analogue treatment for precocious puberty. Twenty years of experience. *Endocr Dev*. 2005;8: 94-125.
9. Silveria LFG, Santos MAG & Brito VN. Two KISS1 mutations associated with gonadotrophin-dependent precocious puberty. (abstract FC2-76) *Hormone Research* 2008 70 (Suppl 2) 20.
10. Roa J, Aguilar E, Dieguez C, Pinilla L. New frontiers in kisspeptin/GPR54 physiology as fundamental gatekeepers of reproductive function. *Frontiers in Neuroendocrinology* 2008 29 48-69.
11. Gottsch M, Clifton D, Steiner R. Kisspeptin-GPR54 signaling in the neuroendocrine reproductive axis. *Molecular and Cellular Endocrinology* 254-255 (2006) 91-96.
12. Partsch C, Sippell W. Treatment of central precocious puberty. *Best practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002;16, 165-89.
13. Soriano-Guillén L, Corripio R, Labarta JI, et al. Central precocious puberty in children living in Spain: incidence, prevalence, and influence of adoption and immigration. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):4305-4313.
14. Herman ME, Kaplowitz PB, Wasserman RC. Navigating the recent Articles on girls puberty in pediatrics: What do we know and where do we go from here?. *Pediatrics* 2004; 113:911-917.
15. Euling SY, Selevan SG, Pescovitz OH, Skakkebaek NE. The role of environmental factors in the timing of puberty. *Pediatrics*. 2008;121 (2 suppl). S167-S171.
16. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969;44(235):291-303.
17. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970;45(239):13-23.
18. Herman-Giddens ME, Kaplowitz PB, Wasserman R. Navigating the recent articles on girls' puberty in Pediatrics: what do we know and where do we go from here? *Pediatrics*. 2004;113(4): 911-917.
19. Euling SY. Examination of US Puberty-Timing Data from 1940 to 1994 for Secular Trends. Panel Findings. *Pediatrics* 2008;121:S172-S191.
20. Mul D, Hughes A. The use of agonist in precocious puberty. *European Journal of Endocrinology* 2008; 159, s3-s8.
21. Carel J, Leger J. Clinical practice. Precocious puberty. *New England Journal of Medicine* 2008; 358, 2366-2377.



+

22. Brito V, et al. 'Central precocious puberty: Revisiting the diagnosis and therapeutic management. Archives of endocrinology and metabolism, 2016, vol. 60, no 2, p. 163-172
23. Neely E, Kirk, et al. Spontaneous serum gonadotropin concentrations in the evaluation of precocious puberty. The Journal of pediatrics, 1995, vol. 127, no 1, p. 47-52.
24. Fuqua J. Treatment and outcomes of precocious puberty: an update. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Jun;98(6):2198-207
25. Brito, V. N., et al. Diagnostic value of fluorometric assays in the evaluation of precocious puberty. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 84.10 (1999): 3539-3544.
26. de Vries, Liat, et al. Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche. European Journal of Endocrinology 154.6 (2006): 891-898.
27. Haber HP, Wollmann A, Ranke MB. Pelvic ultrasonography: early differentiation between isolated premature thelarche and central precocious puberty. Eur J Pediatr. 1995 Mar;154(3):182-6.
28. Xu YQ, Gui-Mei L, Li Y. Advanced bone age as an indicator facilitates the diagnosis of precocious puberty. J Pediatr (Rio J). 2018; 94(1):69-75.
29. Elster, A. D., et al. "Pituitary gland MR imaging of physiologic hypertrophy in adolescence." *Radiology* 174.3 (1990): 681-685
30. Resende EAMR, Lara BHJ, Reis JD, Ferreira BP, Pereira GA & Borges MF. Assessment of basal and gonadotropin-releasing hormone-stimulated gonadotropins by immunochemiluminometric and immunofluorometric assays in normal children. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2007 92 1424-1429
31. Fragola C, Di Giorgio R. Disorders of pubertal development. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Gynaecology 2002; 17(1): 41-56
32. Pasquino A, Pucarelli I, et al. Long-Term Observation of 87 Girls with Idiopathic Central Precocious Puberty Treated with Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs: Impact on Adult Height, Body Mass Index, Bone Mineral Content, and Reproductive Function. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2008;93: 1 190-195
33. Carel J, Eugster E, et al. Consensus Statement on the Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children. *Pediatrics* 2009;123:e752-e762.
34. Fuld K, Chi C, Neely EK. A randomized trial of 1- and 3-month depot leuprolide doses in the treatment of central precocious puberty. J Pediatr. 2011;159(6):982
35. Badaru A, Wilson DM, Bachrach LK, et al. Sequential comparisons of one-month and three-month depot leuprolide regimens in central precocious puberty. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(5):1862
36. Kunz GJ, Sherman TI, Klein KO. Luteinizing hormone (LH) and estradiol suppression and growth in girls with central precocious puberty: is more suppression better? Are pre-injection LH levels useful in monitoring treatment? J Pediatr Endocrinol Metab. 2007;20(11) 1189
37. Demirolek H, Alikasifoglu A, Gonc NE, Ozon A, Kandemir N. Assessment of gonadotrophin suppression in girls treated with GnRH analogue for central precocious puberty: validity of single luteinizing hormone measurement after leuprolide acetate injection. Clin Endocrinol (Oxf). 2012;76 (1):126.
38. Kaplowitz P, Bloch C, the SECTION ON ENDOCRINOLOGY. Evaluation and Referral of Children With Signs of Early Puberty. Pediatrics. 2016;137(1):e20153732



+