

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL PARA EL DESARROLLO SOSTENIBLE
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA Y CIRUGIA GENERAL.



MONOGRAFIA PARA OPTAR AL TÍTULO DE MEDICINA GENERAL Y CIRUGIA.

**COMPORTAMIENTO CLÍNICO Y FACTORES ASOCIADOS A PUBERTAD
PRECOZ EN NIÑOS MENORES DE 8 AÑOS ATENDIDOS EN HOSPITAL
BAUTISTA Y HOSPITAL MONTE ESPAÑA, MANAGUA, NOVIEMBRE 2022
MARZO 2024.**

Autoras:

Br. Victoria Cecilia Quijano López.

Br. Joseling Guadalupe Varela Morales.

Tutor científico.

Dra. Yuri Massiel Torres Rodríguez.

Especialista en Pediatría.

Sub- especialista en Endocrinología Pediátrica.

Tutor Metodologico:

Dr. José Javier Ventura Castilblanco.

Especialista en Pediatría.

Sub- especialista en Medicina Critica Pediátrica.

Managua, Nicaragua, Agosto 2024.

INDICE

A) RESUMEN.....	
I. INTRODUCCIÓN.....	
II. ANTECEDENTES	1
III. JUSTIFICACIÓN	2
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	4
V. OBJETIVOS.....	5
VI. MARCO REFERENCIAL	6
VII. DISEÑO METODOLÓGICO.....	7
7.1 Área de estudio:.....	22
7.2 Tipo de estudio:	22
7.3 Población de estudio:	22
7.5 Variables	23
7.6 Fuente de la Información:	25
7.6.1 Técnica y metodología de obtención de la información.	25
7.6.2 Procesamiento de la Información:	25
7.6.3 Presentación de Datos:.....	25
7.6.4 Análisis estadístico.....	25
7.6.5 Aspectos Éticos	26
7.12 Matriz de operacionalización de variables.....	27
VIII. RESULTADOS.....	34
IX. DISCUSIÓN.....	35
X. CONCLUSIÓN.....	38
XI. RECOMENDACIONES.....	39
XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	40
XIII. ANEXOS.....	44

Agradecimientos

El principal agradecimiento para este trabajo investigativo se lo damos a Dios por darnos la fuerza y persistencia para continuar en este proceso de obtener uno de los anhelos más deseados, dándonos valentía para enfrentar cada situación que se nos presentó, por guiarnos en el camino de lo prudente.

A nuestros padres quienes con su amor, trabajo y sacrificios nos sacaron adelante, nos demostraron que con esfuerzos y disciplina podríamos llegar lejos, dándonos la mejor educación convirtiéndonos en las profesionales que hoy somos, tenemos el privilegio y orgullo de ser sus hijas, Son los mejores.

Agradecemos profundamente a nuestros tutores, los Doctores Yuri Masiell Torres Rodríguez y José Javier Ventura Castilblanco, por su paciencia, dedicación, motivación y criterio quienes han hecho fácil lo difícil, ha sido un privilegio contar con su guía y ayuda.

Agradecemos a cada uno de los docentes que tuvieron un papel protagónico en nuestro desarrollo profesional a lo largo de la carrera, por compartir sus conocimientos, experiencias, valores y virtudes tanto en lo educativo como en la vida misma, los cuales no solo nos enseñaron ciencia sino también como ver con optimismo y amor en cada situación que se nos presentaba, en atender a nuestros pacientes con calidad, calidez y humanismo, nos llevamos todo lo bueno de cada uno de ellos.

Dedicatoria

Primeramente, a Dios, por ser nuestro pilar fundamental a lo largo de nuestra carrera y permitir culminarla.

A nuestros padres quienes nos concibieron y enseñaron que debemos luchar por nuestros sueños, y que todo es posible si lo proponemos. En especial a mi abuelita Ofelia por su paciencia, dedicación y amor materno quien me acompañó en mis días de internado.

A nuestros amigos, por confiar en nosotros durante nuestra etapa universitaria y ser parte de nuestra vivencia.

A nuestro maestro y decano de la facultad Dr. Raymundo solano por dedicarnos su tiempo, conocimiento y Sus vivencias en el gran mundo de la pediatría, por creer en nosotros y guiarnos siempre hacia el buen camino. ¡Gracias por todo!

A) RESUMEN.

La pubertad precoz, que se define como el desarrollo de caracteres sexuales secundarios antes de los ocho años de edad en las niñas, ha sido objeto de un creciente interés en la comunidad médica. **Objetivo:** Describir el comportamiento clínico y los factores asociados a pubertad precoz en niños menores de 8 años atendidos en el hospital Bautista y el hospital Monte España en Managua, noviembre 2022 a marzo 2024. **Metodología:** Estudio descriptivo de corte transversal. **Resultados:** Se diagnosticaron 40 pacientes con pubertad precoz, predominaron los niños de 8 años con el 60%. Las mujeres representaron el 97.5%. El 95% de áreas urbanas. La aparición de la telarca y la menarca fue a los 6.7 años y de la pubarca a los 7.25 años. Se encontró que las niñas tenían un Tanner mamario estadio II en el 87.2% y un Tanner pubiano estadio II en el 88.9 %. El único varón diagnosticado con pubertad precoz tenía un estadio II de Tanner mamario y estadio II de Tanner genital. La media de los valores de LH fueron de 7.22 mUI/ml, la media de FSH fue de 3.44 mUI/ml, la media de testosterona total fue de 10.6 ng/dl, la media de estradiol fue de 44.1 pg/ml, la media de T4 libre fue 7.28 ng/dl la media de T3 total fue de 7.28 ng/dl y la media de TSH fue de 2.51 mUI/ml. En la resonancia magnética cerebral se diagnosticó micro adenoma hipofisario en 6 niños (15%). En la radiografía de mano, el 72.5% de los pacientes tenía incremento en la edad ósea. En el ultrasonido pélvico, el 69.2% de las pacientes tenían el útero y los ovarios aumentados de tamaño. El 55% de los pacientes tenían obesidad, el 72.5% de los pacientes no realizan ejercicio físico, el 22.5% de los pacientes usaban estrógenos exógenos, el 15% de los pacientes tenían exposición a medicamentos androgénicos, el 20% de los niños tenían enfermedades del sistema nervioso central. **Conclusión:** La pubertad precoz predominó en niñas de áreas urbanas y el principal factor asociado a la misma fue la obesidad.

Palabras clave: Pubertad precoz, pubertad precoz central, pubertad precoz periférica.

I. INTRODUCCIÓN

La pubertad precoz, que se define como el desarrollo de caracteres sexuales secundarios antes de los ocho años de edad en las niñas, ha sido objeto de un creciente interés en la comunidad médica. Este fenómeno se ha vuelto cada vez más común en las últimas décadas, posiblemente debido a factores ambientales como el peso, los hábitos dietarios, la actividad física, y la exposición a pantallas y químicos disruptores endocrinos(1).

La incidencia de pubertad precoz ha sido objeto de estudio en diversos contextos hospitalarios, siendo el Hospital Bautista y el Hospital Monte España foco de análisis durante el periodo comprendido entre noviembre de 2022 y marzo de 2024. Este fenómeno ha sido documentado en la literatura médica, destacando la importancia de su detección y manejo clínico adecuado. (2).

La investigación médica ha señalado la importancia crítica de comprender la prevalencia y las características de la pubertad precoz en entornos hospitalarios específicos. Este fenómeno, influenciado por factores genéticos, ambientales y nutricionales, demanda un análisis detenido para identificar patrones epidemiológicos y determinar posibles factores de riesgo asociados(3).

La presente indagación se orienta hacia la recopilación y análisis sistemático de datos clínicos, con el propósito de arrojar luz sobre la incidencia de la pubertad precoz en pacientes pediátricos atendidos en los mencionados hospitales. Este enfoque pretende contribuir al entendimiento integral de la dinámica de esta condición en contextos hospitalarios específicos, proporcionando así perspectivas fundamentales para el diseño de estrategias de diagnóstico precoz y manejo clínico efectivo durante el periodo de estudio designado.

de 2021. Los principales resultados del estudio mostraron un aumento significativo de las consultas por sospecha de PP durante la pandemia en comparación con los dos años anteriores. En concreto, se produjo un aumento de 2,3 veces en el número de pacientes que consultaron por sospecha de PP durante el período pandémico. El estudio también encontró que las niñas que consultaron durante la pandemia tenían un mayor índice de masa corporal (IMC), un mayor porcentaje de desarrollo mamario en etapa de Tanner 3-4 y mayor longitud uterina. Además, durante el seguimiento, estas niñas presentaron con mayor frecuencia una evolución progresiva más rápida. En conclusión, el estudio demostró una mayor frecuencia de PP y una evolución progresiva más rápida en las niñas durante la pandemia de COVID-19 (7).

En Nicaragua, actualmente no existen investigaciones sobre la pubertad precoz, lo que resalta la importancia de nuestro estudio. Este servirá como punto de partida crucial para comprender mejor esta patología, lo cual es vital para un abordaje correcto y adecuado. La investigación ayudará a los clínicos a tener una comprensión más profunda de esta enfermedad, lo que a su vez les permitirá diagnosticar y tratar a los pacientes de manera más efectiva.

III. JUSTIFICACIÓN

Beneficios científicos:

El estudio de la pubertad precoz es crucial para avanzar en nuestro conocimiento científico sobre esta condición. Al investigar la prevalencia de la pubertad precoz y sus factores asociados, podemos obtener una comprensión más profunda de las causas subyacentes y los factores de riesgo. Además, el estudio puede revelar patrones y tendencias que podrían no ser evidentes sin una investigación sistemática. Los hallazgos de este estudio pueden contribuir significativamente a la literatura científica existente sobre la pubertad precoz y proporcionar una base sólida para futuras investigaciones. También puede abrir nuevas vías para la prevención y el tratamiento de la pubertad precoz, lo que podría tener un impacto significativo en la salud y el bienestar de los niños afectados.

Beneficios para la institución:

Realizar un estudio sobre la pubertad precoz puede tener varios beneficios para la institución. En primer lugar, puede mejorar la reputación de la institución como líder en investigación médica y pediátrica. Además, el estudio puede proporcionar oportunidades valiosas de aprendizaje y desarrollo para los investigadores y estudiantes involucrados. Pueden adquirir experiencia práctica en la realización de investigaciones, el análisis de datos y la interpretación de los resultados. Esto puede mejorar sus habilidades y competencias, lo que puede beneficiar a su desarrollo profesional y a la calidad de la enseñanza e investigación en la institución.

Beneficios para los pacientes:

Los pacientes y sus familias son los beneficiarios finales de cualquier avance en la comprensión de la pubertad precoz. Los hallazgos del estudio pueden llevar a mejores estrategias de manejo y tratamiento para la pubertad precoz. Esto puede incluir intervenciones tempranas, terapias personalizadas y programas de apoyo para los niños afectados y sus familias. Estos avances pueden mejorar significativamente la calidad de vida de los pacientes, reduciendo el estrés y la ansiedad asociados con la pubertad precoz y mejorando su salud y bienestar a largo plazo.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La pubertad precoz, que se define como la aparición de características sexuales secundarias antes de la edad típica, es un fenómeno que ha sido objeto de creciente atención en la comunidad médica. Aunque la pubertad es un proceso natural y esencial en el desarrollo humano, su aparición temprana puede tener implicaciones significativas para la salud física y psicológica de los niños afectados.

La incidencia de la pubertad precoz parece estar aumentando en muchas partes del mundo, pero las razones de este aumento no están claras. Existen factores genéticos, ambientales y de estilo de vida que pueden influir en la aparición de la pubertad, pero su interacción y su contribución relativa a la pubertad precoz son áreas que requieren más investigación.

Además, la pubertad precoz puede tener una serie de consecuencias adversas para los niños afectados. Estos pueden incluir un crecimiento acelerado en la infancia que resulta en una estatura adulta reducida, un mayor riesgo de enfermedades metabólicas y cardiovasculares en la edad adulta, y problemas psicosociales relacionados con el desarrollo sexual temprano.

Por lo tanto, es crucial investigar la incidencia de la pubertad precoz y entender mejor sus causas y consecuencias. Este conocimiento puede informar las estrategias de prevención y tratamiento, y ayudar a los niños afectados y a sus familias a manejar mejor esta condición. Sin embargo, a pesar de la importancia de este tema, todavía hay muchas preguntas sin respuesta y áreas que requieren más investigación. Esta tesis tiene como objetivo abordar algunas de estas brechas en nuestro conocimiento y contribuir a nuestra comprensión de la pubertad precoz. De donde nace la siguiente pregunta:

¿Cuál es el comportamiento clínico y factores asociados a pubertad precoz en niños menores de 8 años del hospital Bautista y el hospital Monte España en Managua, en el periodo comprendido de noviembre 2022- marzo 2024?

V. OBJETIVOS.

Objetivo General: Describir el comportamiento clínico y los factores asociados a pubertad precoz en niños menores de 8 años atendidos en el hospital Bautista y el hospital Monte España en Managua, noviembre 2022 a marzo 2024.

Objetivos específicos:

1. Describir las características sociodemográficas en niños menores de 8 años atendidos en el hospital Bautista y el hospital Monte España en Managua, noviembre 2022 a marzo 2024.
2. Determinar el comportamiento clínico de los niños menores de 8 años diagnosticados con pubertad precoz atendidos en hospital Bautista y el hospital Monte España en Managua, noviembre 2022 a marzo 2024.
3. Detallar los resultados de laboratorio e imágenes en niños menores de 8 años atendidos en hospital Bautista y el hospital Monte España en Managua, noviembre 2022 a marzo 2024.
4. Identificar factores asociados a la pubertad precoz en niños menores de 8 años atendidos en el Hospital Bautista y el Hospital Monte España en Managua, noviembre 2022 a marzo 2024.

VI. MARCO REFERENCIAL

La pubertad precoz se produce cuando el desarrollo puberal comienza entre 2 y 2,5 desviaciones estándar (DE) antes de la edad media. La pubertad precoz puede deberse a un desarrollo normal (p. ej., adrenarquía o telarquía prematura aislada) o a circunstancias patológicas con alto riesgo de muerte (p. ej., tumor germinal maligno o astrocitoma)(8).

6.1 Definición:

Se habla de pubertad precoz cuando los rasgos sexuales secundarios aparecen antes de los ocho años en las niñas y de los nueve en los niños. Los límites se establecen entre 2 y 2,5 DE por debajo de la edad media de inicio de la pubertad. Los hitos puberales suelen seguir una distribución normal, con una edad media de 10,5 años para las mujeres y 11,5 años para los varones(9).

6.2 Desarrollo puberal normal.

El eje hipotalámico-hipofisario-gonadal está activo durante el embarazo y la primera semana de vida. Se vuelve más activo durante la infancia, alcanzando su máximo entre el mes y los tres meses de edad. Esta etapa produce niveles de esteroides sexuales similares a los observados en la pubertad temprana o media, pero sin efectos periféricos. Entre los seis y los nueve meses de edad, las concentraciones de gonadotropina de los hombres alcanzan niveles prepuberales. Los niveles de la hormona luteinizante (LH) en las mujeres disminuyen aproximadamente en el mismo periodo que en los varones, mientras que las concentraciones de la hormona foliculoestimulante (FSH) pueden permanecer elevadas hasta el segundo año de vida. La actividad hipotalámica hipofisario-gonadal durante la infancia se conoce como la "minipubertad infantil", pero su significado biológico no está claro(10).

En la etapa neonatal, el eje hipotalámico-hipofisario-gonadal se suprime activamente hasta la adolescencia. En la maduración puberal influyen factores fisiológicos y genéticos, que se describen por separado. En 1969 y 1970, Marshall y Tanner establecieron los "estadios de Tanner" para el desarrollo puberal adecuado en niños y adolescentes. Según estos estudios, la pubertad femenina comienza con el desarrollo mamario a los 11 años (telarquía), seguido del crecimiento del vello

púbico (pubarquia) y, por último, la menarquia. Los varones suelen experimentar la expansión testicular a los 11,5 años, seguida del crecimiento del pene y del vello púbico(8).

6.3 Epidemiología.

Los estudios poblacionales sobre la prevalencia de la pubertad prematura proporcionan tasas significativamente variables en función de la población estudiada:

En un estudio basado en la población de datos de los registros nacionales daneses de 1993 a 2001, la incidencia de pubertad precoz fue de 20 por cada 10,000 mujeres y menos de 5 por cada 10,000 hombres. El límite de edad diagnóstica utilizado en este estudio fue de ocho años para las mujeres y nueve para los hombres. Aproximadamente la mitad de los pacientes tenían pubertad precoz central (PPC), y el resto eran telarquia prematura aislada o adrenarquia, o desarrollo puberal normal temprano(11).

En un estudio basado en la población de los Estados Unidos, se presentó desarrollo de senos y/o vello púbico a la edad de ocho años en el 48 por ciento de las niñas negras y el 15 por ciento de las niñas blancas. A los siete años de edad, las proporciones eran del 27 por ciento y del 7 por ciento, respectivamente. Otro estudio de los Estados Unidos demostró una edad media de desarrollo de senos a los 8.8 años en niñas negras, 9.3 años en niñas hispanas, y 9.7 años en niñas asiáticas y blancas no hispanas. El índice de masa corporal representó una mayor proporción de esta variación (14 por ciento) en comparación con la raza/etnia (4 por ciento)(12).

Estas observaciones sugieren que la definición de pubertad precoz es problemática, al menos en las niñas, y que la selección de niños para la evaluación no debería depender únicamente de la edad, sino también de características clínicas como el historial familiar y la presencia/ausencia de obesidad(8).

6.4 Clasificación.

6.4.1 Pubertad precoz central (PPC): La Pubertad Precoz Central, también conocida como pubertad precoz dependiente de gonadotropina o verdadera pubertad precoz, se origina debido a la maduración temprana del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal. En este tipo de pubertad, se observa una secuencia de maduración específica en ambos sexos:

- ✓ En las mujeres, se manifiesta mediante el crecimiento secuencial de los senos y la aparición de vello púbico.
- ✓ En los hombres, se caracteriza por el agrandamiento testicular y del pene, así como el desarrollo de vello púbico.

En los casos de Pubertad Precoz Central (PPC), la patología afecta con mayor frecuencia a los hombres, con un rango de 20 al 75 por ciento de incidencia. En contraste, en las mujeres, la tasa de afectación es del 10 al 20 por ciento(13).

La maduración precoz del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal es la causa de la pubertad precoz central (PPC). El patrón y el momento de los acontecimientos puberales suelen ser normales, a pesar del inicio precoz. Estos niños presentan niveles puberales de hormona foliculoestimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH), así como un crecimiento lineal rápido para su edad y una edad ósea avanzada(8).

Causas de pubertad precoz central.

a) **La PPC es idiopática** en el 80-90% de los casos en mujeres, pero sólo en el 25-80% de los casos en varones. En algunos casos, sobre todo en aquellos en los que hay más familiares afectados, el diagnóstico de PPC idiopática podría atribuirse a la existencia de variaciones genéticas relacionadas con la pubertad prematura (14).

b) **Lesiones del sistema nervioso central:** Incluso en ausencia de anomalías neurológicas clínicamente evidentes, se aconseja realizar una resonancia magnética (RM) con contraste porque la PPC puede estar relacionada con lesiones visibles del SNC, una afección comúnmente denominada PPC neurogénica. Sin embargo, la baja frecuencia de lesiones del SNC en niñas cuya pubertad comienza después de los seis años plantea la cuestión de si todas las niñas en este rango

de edad requieren pruebas de imagen. La pubertad precoz puede estar provocada por una amplia gama de anomalías cerebrales, como las siguientes:

Los tumores benignos conocidos como hamartomas del tuber cinereum se han relacionado con convulsiones gelásticas, que incluyen ataques de sollozo y de risa. Son el tipo más común de tumor del SNC que induce la pubertad prematura en niños muy pequeños, aunque no suele estar claro cómo estos tumores causan CPP(15).

Otros cánceres cerebrales: Los astrocitomas, ependimomas, pinealomas, gliomas ópticos e hipotalámicos y otros tumores cerebrales están relacionados con la pubertad prematura. En las personas con neurofibromatosis, la precocidad sexual suele estar relacionada, aunque no siempre, con un glioma óptico(16).

Irradiación del SNC: La insuficiencia de la hormona del crecimiento (GH) se relaciona frecuentemente con la pubertad precoz, que es un efecto secundario poco frecuente de la irradiación del SNC. En este caso, es necesario evaluar el eje GH independientemente de la velocidad de la talla. En caso de que las pruebas revelen déficit de GH, el paciente debe recibir medicación agonista de GnRH además de GH(17).

Lesiones adicionales del SNC: La hidrocefalia, los quistes, los traumatismos, las enfermedades inflamatorias del SNC y las anomalías congénitas de la línea media, incluida la hipoplasia del nervio óptico, se han relacionado con la pubertad precoz(16).

c) Genéticas.

Se han relacionado varias mutaciones genéticas con la PPC, aunque parece que sólo un pequeño porcentaje de individuos presenta cada mutación. Sesenta y tres personas se han relacionado con mutaciones de ganancia de función en el gen de la kisspeptina 1 (KISS1) y el gen que codifica su receptor acoplado a proteína G (KISS1R, anteriormente conocido como GPR54)(18).

Las mutaciones de pérdida de función en MKRN3, un gen impreso en la región crucial del síndrome de Prader-Willi (15q11 q13), que codifica la proteína makorin ring finger 3, también pueden dar lugar a PPC. MKRN3 es fundamental en la supresión del inicio de la pubertad, como lo demuestra la disminución de la expresión de Mkrn3 en el hipotálamo de los ratones y los niveles de proteína

MKRN3 en la sangre de las hembras antes de la pubertad. Por lo tanto, una inhibición reducida y una pubertad precoz serían el resultado de mutaciones de pérdida de función en este gen. Se ha descubierto que aproximadamente el 10% de los casos idiopáticos y hasta el 46% de los casos familiares de PPC presentaban mutaciones de pérdida de función en MKRN3 transmitidas por vía materna(19).

d) Exposición anterior a un exceso de esteroides sexuales: Los niños que han experimentado niveles séricos elevados de esteroides sexuales (como los que padecen el síndrome de McCune-Albright e hiperplasia suprarrenal congénita mal controlada) pueden desarrollar ocasionalmente PPC superpuesta. Esto podría deberse al efecto de cebado hipotalámico de los esteroides sexuales derivados de la precocidad periférica o a la disminución brusca de los niveles de esteroides sexuales tras la mejora del control de la precocidad sexual(13).

e) Tumores hipofisarios secretores de gonadotropinas: Estos tumores son extremadamente raros en niños y se asocian a niveles elevados de LH y a veces también de FSH

6.4.2 La Precocidad Periférica: También conocida como pubertad precoz independiente de gonadotropina, se origina debido a la secreción excesiva de hormonas sexuales (estrógenos o andrógenos) por parte de las gónadas o glándulas suprarrenales. Además, puede ser causada por fuentes exógenas de esteroides sexuales o por la producción ectópica de gonadotropina a partir de un tumor de células germinales, como la gonadotropina coriónica humana (hCG). Es importante destacar que el término “precocidad” se utiliza en lugar de “pubertad” en este contexto porque la verdadera pubertad requiere la activación del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal, como ocurre en la Pubertad Precoz Central (PPC). En la precocidad periférica, las características sexuales secundarias pueden ser apropiadas para el sexo del niño (isosexuales) o inapropiadas, con virilización en mujeres y feminización en hombres (contrasexuales)(8).

Causas de precocidad periférica.

Niñas:

a) Quistes ováricos: La causa más frecuente de precocidad periférica en las mujeres es un quiste folicular funcional de los ovarios. Las pacientes con esta afección presentan con frecuencia crecimiento mamario, que va seguido de un episodio de hemorragia vaginal cuando el quiste

retrocede. Esto se debe a la retirada de estrógenos. Dado que estos quistes pueden aparecer y desaparecer espontáneamente, se suele aconsejar un tratamiento cauteloso. Los quistes de gran tamaño pueden predisponer a la torsión ovárica(20).

- b) **Tumores ováricos:** En las mujeres, los tumores ováricos son una causa infrecuente de precocidad periférica. La forma más prevalente de tumores, los tumores de células de la granulosa, suelen mostrar signos de precocidad isosexual; por otro lado, los tumores puros de células de Leydig, el gonadoblastoma y los tumores de células de sertoli/Leydig (arrhenoblastoma) pueden producir andrógenos y causar precocidad contrasexual(20).

Niños:

- c) **Tumores de células de Leydig:** Todo varón con un agrandamiento desigual de los testículos debe ser evaluado para detectar un posible tumor de células de Leydig. Si el testículo más grande aumenta de tamaño durante el seguimiento, debe realizarse una biopsia aunque no se aprecie ninguna masa en la ecografía y no pueda palparse ninguna masa definida. La mayoría de las veces, estos tumores secretores de testosterona son benignos y se tratan fácilmente con cirugía. La operación más habitual es una orquiectomía radical, pero algunos informes han demostrado que la enucleación directa del tumor, preservando el resto del testículo, también puede ser un tratamiento viable(21).
- d) **Tumores de células germinales:** Estos liberan gonadotropina coriónica humana (hCG) lo hacen porque, en los varones, la hCG estimula los receptores de LH en las células de Leydig, lo que aumenta la síntesis de testosterona. El aumento del tamaño testicular, que a menudo sólo alcanza un tamaño puberal temprano, es menor de lo previsto dado el nivel de desarrollo puberal y la concentración de testosterona en sangre. La razón de esta disparidad es que los elementos del tubo seminífero, que constituyen la mayor parte de los testículos, requieren la hormona del crecimiento (FSH) para madurar. Dado que la producción de estrógenos requiere la activación tanto de los receptores de FSH como de LH, los tumores que segregan hCG en las mujeres no provocan una pubertad precoz(22).

- e) **Pubertad precoz limitada a los varones de la familia:** Una mutación activadora en el gen del receptor de LH causa esta rara afección, a veces denominada testotoxicosis, que provoca la maduración precoz de las células de Leydig y la liberación de testosterona. A pesar de heredarse como un trastorno autosómico dominante, no tiene efectos clínicos en las mujeres, ya que la producción de estrógenos requiere la activación de los receptores de LH y FSH, al igual que en el caso de los tumores germinales secretores de hCG (23).

Tanto hombres como mujeres pueden experimentar los siguientes motivos de precocidad periférica. El tipo de hormona sexual producida y el sexo del niño determinan si los cambios físicos son contrasexuales o isosexuales.

- a) **Hipotiroidismo primario:** La pubertad precoz es un síntoma poco frecuente de hipotiroidismo primario crónico grave en niños. Los varones afectados presentan un agrandamiento testicular prematuro, mientras que las mujeres muestran un desarrollo precoz de las mamas, galactorrea y hemorragias vaginales recurrentes(24).
- b) **Alteradores endocrinos y esteroides sexuales exógenos:** La exposición excesiva a estrógenos procedentes de cremas, pomadas y aerosoles se ha relacionado con la feminización, incluida la ginecomastia en los hombres. Por ejemplo, los cuidadores que aplican estos estrógenos tópicos para tratar los síntomas de la menopausia pueden exponer involuntariamente a los niños a las hormonas(8).
- c) **Patología suprarrenal:** Los tumores secretores de andrógenos y las anomalías enzimáticas en la fabricación de hormonas esteroideas suprarrenales (hiperplasia suprarrenal congénita) son ejemplos de fuentes suprarrenales de producción excesiva de andrógenos. El agrandamiento testicular no está presente en los varones cuya razón suprarrenal de precocidad es inferior a 4 ml (unos 2,5 cm de diámetro)(25).
- d) **Síndrome de McCune-Albright (MAS):** Es una enfermedad poco frecuente caracterizada por la tríada de pigmentación desigual de la piel, displasia fibrosa ósea y pubertad precoz periférica. Cuando una mujer experimenta menstruación cíclica y producción recurrente de quistes foliculares, debe ser evaluada para MAS.

Con el tiempo, podría aumentar el número de lesiones óseas y síntomas cutáneos. Cuando el agrandamiento ovárico se confunde con un tumor ovárico en mujeres que llegan con hemorragia vaginal, esto puede dar lugar a una ooforectomía injustificada. Para prevenir este

posible error, las mujeres que se presentan con hemorragia vaginal precoz deben ser evaluadas en busca de signos de MAS(25).

6.4.3 Variantes puberales benignas o no progresivas: En el contexto de la pubertad precoz, existen variantes clínicas benignas que pueden manifestarse de manera aislada y no necesariamente indican una patología grave. Estas variantes están relacionadas con la actividad hormonal y pueden incluir (8).

a) **Telarquia prematura:** Esta afección suele manifestarse en niños menores de dos años, a veces incluso al nacer. La mayoría de los casos de telarquia prematura son idiopáticos. La mayoría de los casos no progresan y muchos terminan espontáneamente. No obstante, en hasta un 10-20% de los niños enviados a centros de endocrinología pediátrica, la telarquia prematura puede ser el primer signo de una verdadera PPC, por lo que es necesario realizar un seguimiento.

Las características clave de la telarquia prematura son:

- Desarrollo mamario aislado, ya sea unilateral o bilateral - Normalmente no se desarrolla más allá del Tanner estadio 3.
- Ausencia de otras características sexuales secundarias
- Velocidad de estatura normal para la edad (no acelerada)
- Edad ósea normal o casi normal(26)

b) **Adrenarca prematura:** La aparición precoz de vello púbico y/o axilar, olor apocrino y/o acné (pubarquia) antes de los ocho años en las mujeres y de los nueve en los varones, junto con un ligero aumento del sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) en suero para la edad, son los rasgos distintivos de la adrenarquia prematura. Las niñas, pequeños para la edad gestacional al nacer, negros o hispanos (al menos en Estados Unidos), obesos o resistentes a la insulina, tienen más probabilidades de sufrir una adrenarquia prematura. Aunque se cree que la adrenarquia prematura es una variación del desarrollo normal, puede poner a las mujeres en riesgo de desarrollar síndrome de ovario poliquístico en el futuro(27).

c) El término "**vello púbico infantil**" hace referencia a una afección benigna en la que los bebés presentan vello genital aislado que suele ser de textura más fina que el vello púbico ordinario y se sitúa sobre el escroto o a lo largo de los labios en lugar de en la sínfisis púbica. Los perfiles esteroideos de estos recién nacidos muestran cantidades de DHEAS normales o ligeramente

superiores para su edad. La afección es temporal y el vello suele desaparecer en un plazo de 6 a 24 meses, a diferencia de la adrenarquia prematura. No se requiere una evaluación exhaustiva si no hay más desarrollo de vello genital u otras características sexuales secundarias en el seguimiento(26).

- d) **La hemorragia vaginal prepuberal benigna** se define como la aparición de una hemorragia vaginal autolimitada y aislada sin la presencia de ninguna otra característica sexual secundaria. Aunque se desconoce la causa fundamental, existen algunas explicaciones posibles, como la activación temporal del eje hipotalámico-hipofisario-gonadal o una mayor sensibilidad endometrial a los estrógenos circulantes. Los niveles de gonadotropinas son prepuberales y la ecografía pélvica es normal. Deben descartarse abusos sexuales, infecciones y lesiones genitales o vaginales(25).

6.5 EVALUACIÓN.

6.5.1 Historial médico: La historia clínica incluye el momento de inicio de la pubertad en padres y hermanos. Las indagaciones adicionales se centran en signos de aceleración lineal del crecimiento, cefaleas, problemas de comportamiento o visuales, convulsiones o dolor de estómago (que indican un proceso en el sistema nervioso central o en los ovarios), así como antecedentes de enfermedades o traumatismos del SNC. Siempre deben investigarse los esteroides sexuales exógenos, como los que se encuentran en medicamentos o cosméticos, y las moléculas que tienen efectos similares a los esteroides sexuales, como las sustancias químicas disruptoras endocrinas(28).

6.5.2 Examen físico: El examen físico incluyen la estatura, el peso y la velocidad de la talla (cm/año). Los niños con pubertad precoz benigna no suelen presentar la misma aceleración del desarrollo precoz que los que presentan tipos progresivos. La exploración física debe incluir un examen de los campos visuales para detectar manchas café con leche, que pueden indicar neurofibromatosis o síndrome de McCune-Albright(29).

6.5.3 Estadío puberal: La evaluación del desarrollo sexual secundario puede ayudar a establecer el estadio de madurez sexual de Tanner. Esto implica la estadificación del crecimiento mamario en las mujeres, el desarrollo genital en los varones y el desarrollo del vello púbico en ambos sexos (Anexo 2). Evaluar el diámetro del tejido mamario glandular y el complejo areola-pezones en las

mujeres mediante palpación directa, incluyendo compresión para diferenciarlo del tejido adiposo según sea necesario. En los varones se mide el volumen testicular. El tamaño del pene (longitud estirada del pene no erecto desde el hueso púbico hasta la punta del glande, excluyendo el prepucio) no se utiliza habitualmente para evaluar el progreso puberal debido a su aparición tardía y a la dificultad de su medición precisa(8).

6.5.4 Edad ósea: Se recomienda el estudio radiográfico de la edad ósea en los pacientes que presentan características sexuales secundarias avanzadas o progresivas, confirmadas por la exploración física. La edad ósea puede ayudar al diagnóstico diferencial y a determinar el impacto potencial en la estatura adulta. En los casos de telarquia o adrenarquia prematura aislada, puede bastar con la observación clínica de la progresión puberal en lugar de determinar la edad ósea.

Un aumento considerable de la edad ósea (más de 2 DE respecto a la edad cronológica) puede indicar PPC o precocidad periférica, más que una variación puberal benigna. Tener una edad ósea avanzada no descarta una variación puberal benigna. Por ejemplo, hasta el 30% de los niños con adrenarquia prematura benigna tienen edades óseas más de dos años por delante de su edad cronológica(30).

6.6 Exámenes de laboratorio.

6.6.1 Hormona luteinizante sérica basal: Una excelente prueba para identificar la activación del eje hipotalámico-hipofisario-gonadal, es medir la concentración sérica basal de hormona luteinizante (idealmente por la mañana) mediante ensayos sensibles de inmunoquimioluminiscencia con un límite inferior de detección de $\leq 0,1$ mUI/mL (mUI = miliunidades internacionales). Los resultados se interpretan como sigue:

- ✓ Valores de LH en el rango prepuberal ($< 0,2$ mUI/mL) pueden indicar precocidad periférica o una variación puberal benigna como la telarquia prematura.
- ✓ Los valores de LH por encima de $0,2$ a $0,3$ mUI/mL (dependiendo del ensayo) son altamente sensibles y específicos para identificar a niños con PPC progresiva.
- ✓ Las concentraciones de LH son menos útiles en la evaluación de niños con pubertad precoz no progresiva o intermitentemente progresiva. Típicamente, estos niños tienen concentraciones basales de LH de menos de $0,2$ a $0,3$ mUI/mL, pero algunos pueden

alcanzar niveles de pubertad precoz. Las características clínicas, como la falta de avance de los caracteres sexuales secundarios o una relación LH:FSH baja tras la estimulación con gonadotropinas, pueden distinguir a estos niños de los que presentan una PPC progresiva(8).

Al interpretar los niveles de LH en niñas menores de dos años, tenga en cuenta que los niveles de gonadotropinas pueden estar aumentados debido a la "minipubertad infantil", lo que puede llevar a diagnósticos erróneos de PPC.

6.6.2 Hormona foliculoestimulante sérica basal: Las concentraciones basales de FSH tienen una utilidad diagnóstica limitada para distinguir a los niños con PPC de aquellos con variantes puberales benignas. Las concentraciones de FSH suelen ser más elevadas en niños con PPC que en niños con variantes puberales benignas, pero existe un solapamiento sustancial en las concentraciones de FSH en niños con PPC. Al igual que la LH, las concentraciones de FSH suelen estar suprimidas en niños con precocidad periférica(31)

6.6.3 Estradiol sérico: Las concentraciones elevadas de estradiol, con supresión asociada de las gonadotropinas, suelen ser indicativas de precocidad periférica, por ejemplo, de un tumor o quiste ovárico. La mayoría de los inmunoensayos de estradiol, sin embargo, tienen poca capacidad para discriminar en los límites inferiores del ensayo entre concentraciones prepuberales y puberales tempranas.

6.6.4 Testosterona sérica: Lo ideal es medir los niveles de testosterona entre las 8 y las 10 de la mañana, ya que los datos normativos se basan en muestras obtenidas durante esta franja horaria y los niveles bajos a otras horas del día pueden inducir a error. Las concentraciones elevadas de testosterona son indicativas de la producción testicular de testosterona en los hombres o de producción de testosterona suprarrenal o exposición exógena en ambos sexos. Las concentraciones elevadas, con supresión asociada de las gonadotropinas, son generalmente indican precocidad periférica.

En niños con PPC, los inmunoensayos de testosterona no siempre pueden distinguir entre la testosterona prepuberal y la testosterona puberal temprana. prepuberal y puberal precoz, pero los

métodos de espectroscopia de masas en tándem son más espectroscopia de masas en tándem son más discriminatorios, por lo que deben solicitarse siempre que estén disponibles(31).

6.7 Estudios de imágenes.

6.7.1 Pubertad precoz central.

a) Resonancia magnética cerebral: Las indicaciones para realizar una resonancia magnética cerebral con contraste dependen de las características del paciente, que predicen el riesgo de anomalías del SNC.

Hombres: Para todos los varones con PPC (es decir, inicio <9 años), realizar RM debido a las tasas relativamente altas de anomalías del SNC.

Mujeres: En el caso de las mujeres con PPC, nuestro enfoque para la obtención de imágenes depende de la edad de inicio:

Inicio <6 años: Realizar RMN porque las tasas de anomalías del SNC son relativamente altas.

Inicio entre los seis y siete años: La conveniencia de realizar RM de rutina en este grupo no está tan clara, ya que los datos sobre el riesgo de patología del SNC son contradictorios. En un metaanálisis de 2018, la prevalencia de lesiones intracraneales fue del 3 por ciento entre las mujeres que presentaban PPC después de los seis años de edad, en comparación con el 25 por ciento entre las que se presentaron antes de los seis años.

Inicio entre los siete y ocho años: La práctica habitual es no realizar IRM a puberal normal y sin evidencia clínica de patología del SNC, especialmente si hay antecedentes familiares de inicio puberal más precoz(32).

b) La ecografía pélvica: Puede ayudar a distinguir entre PPC y variaciones puberales benignas, especialmente cuando otras pruebas no son concluyentes. Las mujeres con PPC tienen mayores volúmenes uterinos y ováricos que las prepúberes o con telarquia prematura. Se han recomendado umbrales diagnósticos para los volúmenes uterino y ovárico, aunque son inconsistentes. Algunas investigaciones han encontrado un solapamiento significativo entre pacientes con y sin PPC(29).

6.7.2 Precocidad periférica.

En las mujeres con precocidad periférica progresiva, debe realizarse una ecografía pélvica para ayudar a identificar la presencia de un quiste o tumor ovárico. Como se ha indicado anteriormente, la presencia de una ecografía ovárica normal no excluye el diagnóstico de un quiste ovárico funcional, porque el quiste puede haber remitido en el momento del estudio(33).

En los varones con precocidad periférica debe realizarse una ecografía de los testículos, especialmente si su tamaño es asimétrico, para evaluar la posibilidad de un tumor de células de Leydig.

En las mujeres y los varones, la precocidad periférica y la virilización progresiva y/o los andrógenos suprarrenales andrógenos suprarrenales (p. ej., DHEAS) en ocasiones están causados por un tumor suprarrenal. Si se han excluido otros diagnósticos como la hiperplasia suprarrenal congénita y la exposición exógena a andrógenos o testosterona exógenos, estos pacientes deben someterse a una ecografía o a una tomografía computarizada (TC) de las glándulas suprarrenales(8).

6.8 TRATAMIENTO.

6.8.1 Tratamiento de pubertad precoz central: Los objetivos primordiales del tratamiento de la PPC es permitir que el niño crezca hasta alcanzar una estatura adulta normal y aliviar el estrés psicosocial (34).

Terapia con agonistas de la GnRH: La administración de agonistas de la GnRH produce una estimulación transitoria inicial de la secreción de gonadotropinas por la hipófisis, seguida de una supresión completa, pero reversible del eje pituitario-gonadal. La estimulación inicial de gonadotropinas es la base para utilizar estos fármacos en una prueba de estimulación para distinguir la PPC de la precocidad periférica o variantes puberales benignas (35).

Se han desarrollado formulaciones de liberación sostenida de varios agonistas de la GnRH de depósito para una dosificación mensual, trimestral o semestral y un implante subcutáneo que se inserta quirúrgicamente cada 12 meses. La elección de la GnRH depende de las preferencias de la paciente y del médico, así como de las autorizaciones normativas locales (34).

Control: Una vez iniciada la terapia con agonistas de la GnRH, debe realizarse un seguimiento para garantizar que se alcanzan los objetivos del tratamiento con agonistas de la GnRH (p. ej., supresión del eje pituitario-gonadal, ralentización del desarrollo sexual secundario, ralentización del avance de la edad ósea y, por último, aumento de la estatura adulta prevista). Si el tratamiento es eficaz, debería cesar el desarrollo mamario y testicular y la menstruación y disminuir la velocidad de la estatura y el ritmo de avance de la edad ósea. Por lo tanto, el seguimiento de rutina debe incluir:

- ✓ Evaluación del desarrollo puberal y del crecimiento cada tres a seis meses.
- ✓ Mediciones periódicas de la edad ósea (por ejemplo, cada 6 a 12 meses), buscando una reducción del avance de la edad ósea. Una vez documentado esto, las mediciones de la edad ósea pueden realizarse con menos frecuencia (p. ej., cada uno o dos años) (35).

Duración del tratamiento: La duración del tratamiento con agonistas de la GnRH debe ser lo suficientemente larga para optimizar la estatura adulta final y permitir la progresión de las características puberales a una edad que coincida con la de los demás individuos. Cuando se

interrumpe el tratamiento con agonistas de la GnRH mensuales, la pubertad normal vuelve, por término medio, en un plazo de 12 a 18 meses (36).

6.8.2 Tratamiento de pubertad precoz periférica.

Enfoque general - La precocidad periférica no responde al tratamiento con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). En su lugar, el tratamiento se dirige a bloquear la producción y/o la respuesta a los esteroides sexuales, dependiendo de la causa:

- ✓ Tumores de testículo, glándula suprarrenal u ovario: Se tratan mediante cirugía. Tumores secretores de hCG también pueden requerir radioterapia y quimioterapia, dependiendo de la localización y el tipo histológico.
- ✓ Quistes foliculares funcionantes del ovario: Se desarrollan y remiten espontáneamente, por lo que el tratamiento conservador sin cirugía suele ser adecuado.
- ✓ Exposición a esteroides sexuales exógenos: Debe identificarse y eliminarse la fuente. Tras la eliminación es probable que los cambios puberales retrocedan.
- ✓ Defectos en la esteroidogénesis suprarrenal, como la hiperplasia suprarrenal congénita clásica, deben tratarse con glucocorticoides.
- ✓ Síndrome de McCune-Albright y pubertad precoz familiar masculina limitada. Estos trastornos requieren un enfoque diferente porque están causados por mutaciones que provocan una sobreestimulación de los tejidos que producen esteroides sexuales (34).

VII. DISEÑO METODOLÓGICO.

7.1 Área de estudio:

La investigación será realizada en dos Hospitales de Managua, Nicaragua, específicamente en el Hospital Bautista y en el Hospital Monte España. Ambos hospitales atienden a la población en vía privada y atiende a personas a través del seguro social. De igual forma, ambos hospitales cuentan con la consulta externa de endocrinología pediátrica.

7.2 Tipo de estudio:

Epidemiológico, descriptivo, de corte transversal.

7.3 Población de estudio:

7.3.1 Universo: El universo estará constituido por un total de 40 pacientes pediátricos menores de 8 de edad con diagnóstico pubertad precoz, que cumplan criterios de inclusión y que sean atendidos por el servicio de endocrinología pediátrica en el Hospital Bautista y Hospital Monte España.

7.3.2 **Muestra:** Se incluirá al 100% del universo, representando 40 pacientes con diagnóstico de pubertad precoz que fueron atendidos en la consulta externa de endocrinología pediátrica en el Hospital Bautista y Hospital Monte España.

7.4 Criterios de selección.

7.4.1 Criterios de inclusión.

- ✓ Pacientes con diagnóstico de pubertad precoz atendidos por el servicio de endocrinología pediátrica en el Hospital Bautista y Hospital Monte España.
- ✓ Pacientes menores de 8 años.
- ✓ Expediente clínico completo.

7.4.2 Criterios de exclusión.

- ✓ Pacientes mayores de ocho años.
- ✓ Expediente clínico incompleto.

7.5 Variables

Objetivo 1: Describir las características sociodemográficas en niños menores de 8 años atendidos en el hospital Bautista y el hospital Monte España en Managua, noviembre 2022 a marzo 2024.

- ✓ Edad.
- ✓ Sexo.
- ✓ Procedencia.

Objetivo 2: Determinar el comportamiento clínico de los niños menores de 8 años diagnosticados con pubertad precoz atendidos en hospital Bautista y el hospital Monte España en Managua, noviembre 2022 a marzo 2024.

- ✓ Edad de la Telarca
- ✓ Edad de la menarca
- ✓ Edad de la pubarca
- ✓ Edad de la gonadarca (En caso de varones)
- ✓ Tanner mamario en niñas
- ✓ Desarrollo pubiano en niñas (Tanner)

- ✓ Tanner genital en niños
- ✓ Desarrollo vello pubiano en niños (Tanner).

Objetivo 3: Detallar los resultados de laboratorio e imágenes en niños menores de 8 años atendidos en hospital Bautista y el hospital Monte España en Managua, noviembre 2022 a marzo 2024.

- ✓ Hormona Luteinizante (LH)
- ✓ Hormona foliculoestimulante (FSH).
- ✓ Testosterona total
- ✓ Estradiol
- ✓ Perfil tiroideo
- ✓ Hallazgos de ultrasonido
- ✓ Radiografía de mano
- ✓ Resonancia de Hipófisis.

Objetivo 4: Identificar factores asociados a la pubertad precoz en niños menores de 8 años atendidos en el Hospital Bautista y el Hospital Monte España en Managua, noviembre 2022 a marzo 2024.

- ✓ Ejercicio físico
- ✓ Comorbilidades
- ✓ Antecedentes maternos
- ✓ Obesidad
- ✓ Hiperplasia adrenal congénita
- ✓ Quiste y tumor estrogénico
- ✓ Hipotiroidismo primario
- ✓ Síndrome de McCune Albright
- ✓ Estrógenos exógenos
- ✓ Tumor cerebral
- ✓ Anomalías congénitas.
- ✓ Exposición a medicamentos andrógenos.
- ✓ Enfermedades del Sistema nervioso central (SNC)

7.6 Fuente de la Información:

Secundaria: Las historias clínicas serán examinadas y evaluadas para recopilar datos de fuentes secundarias.

7.6.1 Técnica y metodología de obtención de la información.

Se llevará a cabo una encuesta estructurada para recoger las variables relevantes para el estudio, la cual fue revisada y aprobada por el asesor científico con antelación. Luego, se recurrirá a los registros médicos de los pacientes para completar adecuadamente la encuesta. Para la información que no se pudo obtener de los registros médicos, se realizarán llamadas telefónicas a los tutores de los menores.

7.6.2 Procesamiento de la Información:

Una vez que se haya completado la recopilación de datos, estos serán procesados y examinados utilizando el software estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences 25.0) para simplificar el análisis de la información.

7.6.3 Presentación de Datos:

Después de culminar el procesamiento de datos, a través del cual los datos son sumados o totalizados, se procederá a ordenarlos y organizarlos sistemáticamente para facilitar su lectura y análisis. Para ello se utilizará gráficos de datos simples y gráficos de datos combinados, los cuales, además de ayudar al proceso de análisis e interpretación, los sintetiza y los organiza.

7.6.4 Análisis estadístico.

Se determinarán las medidas de tendencia central y dispersión para las variables numéricas, y se emplearán frecuencias y porcentajes para las variables categóricas. Se llevará a cabo un análisis univariado para cada una de las variables independientes consideradas en el estudio, utilizando pruebas estadísticas apropiadas para cada variable.

7.6.5 Aspectos Éticos

Se notificará a la Dirección del Hospital Bautista y el Hospital Monte España, a través de una carta oficial, solicitando permiso para usar el registro estadístico como fuente de datos. En la carta se detallará el tipo de investigación que se llevaría a cabo y sus metas, respetando siempre los principios éticos de cualquier investigación, como es garantizar la privacidad de la información utilizada. Además, se agregó que los padres de los pacientes firmarán un consentimiento informado para participar en la investigación

7.12 Matriz de operacionalización de variables.

Objetivo 1: Describir las características sociodemográficas en niños menores de 8 años atendidos en el hospital Bautista y el hospital Monte España en Managua, noviembre 2022 a marzo 2023.

Variable	Definición operacional.	Indicador	Valor	Tipo de variable	Escala
Edad	Se refiere a la cantidad de años que una persona ha vivido desde su nacimiento hasta el momento en que fue admitida en el hospital	Número de años cumplidos.	Promedio y desviación estándar de la edad.	Cuantitativa	Discreta
Sexo	Se refiere a la identificación biológica de una persona como hombre o mujer.	Clasificación como hombre o mujer.	Hombre Mujer	Cualitativa	Nominal
Procedencia	Se refiere a la ubicación geográfica de los pacientes, ya sea en un entorno urbano o rural.	Clasificación como Urbano o Rural	Urbano Rural	Cualitativa	Nominal

Objetivo 2: Determinar el comportamiento clínico de los niños menores de 8 años diagnosticados con pubertad precoz atendidos en hospital Bautista y el hospital Monte España en Managua, noviembre 2022 a marzo 2023

Variable	Definición operacional.	Indicador	Valor	Tipo de variable	Escala
Edad de Telarca	Edad en la que se produce el inicio del desarrollo mamario	Edad en años	Promedio y desviación estándar	Cuantitativa	Discreta.
Edad de menarca	Edad en la que ocurre la primera menstruación	Edad en años	Promedio y desviación estándar	Cuantitativa	Discreta.
Edad de pubarca	Edad en la que comienza el crecimiento del vello púbico	Edad en años	Promedio y desviación estándar	Cuantitativa	Discreta.
Edad gonadarca	Edad en la que los testículos comienzan a crecer en los varones	Edad en años	Promedio y desviación estándar	Cuantitativa	Discreta.
Tanner mamario en niñas	Etapa del desarrollo mamario en niñas según la escala de Tanner	Escala de Tanner	I II III IV V	Cuantitativa	Discreta.
Desarrollo pubiano en niñas (Tanner)		Escala de Tanner	I II III IV V	Cuantitativa	Discreta.

Tanner genital en niños	Etapas del desarrollo genital en niños según la escala de Tanner	Escala de Tanner	I II III IV V	Cuantitativa	Discreta.
Desarrollo pubiano en niños (Tanner)	Etapas del desarrollo del vello púbico en niños según la escala de Tanner	Escala de Tanner	I II III IV V	Cuantitativa	Discreta.

Objetivo 3: Detallar los resultados de laboratorio e imágenes en niños menores de 8 años atendidos en hospital Bautista y el hospital Monte España en Managua, noviembre 2022 a marzo 2023.

Variable	Definición operacional.	Indicador	Valor	Tipo de variable	Escala
Hormona Luteinizante (LH)	Hormona producida por la glándula pituitaria que juega un papel clave en la reproducción	Niveles de LH en sangre	Promedio y desviación estándar de los niveles de LH	Cuantitativa	Continúa
Hormona foliculostimulante (FSH)	Hormona producida por la glándula pituitaria que regula el crecimiento y la maduración de los folículos	Niveles de FSH en sangre	Promedio y desviación estándar de los niveles de	Cuantitativa	Continúa

	ováricos en las mujeres y la producción de espermatozoides en los hombres				
Testosterona total	Hormona sexual masculina producida principalmente en los testículos de los hombres	Niveles de testosterona en sangre	Promedio y desviación estándar de los niveles de testosterona total	Cuantitativa	Continúa
Estradiol	Forma de estrógeno, una hormona sexual femenina producida en los ovarios de las mujeres	Niveles de estradiol en sangre	Promedio y desviación estándar de los niveles de Estradiol	Cuantitativa	Continúa
Perfil tiroideo	Conjunto de pruebas que evalúan la función de la glándula tiroidea	Niveles de TSH, T3 y T4 en sangre	Promedio y desviación estándar de los niveles de TSH, T3 y T4 en sangre	Cuantitativa	Continúa
Perfil lipídico	Conjunto de pruebas que miden diferentes tipos de lípidos (grasas) en la sangre	Niveles de colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos en sangre	Promedio y desviación estándar de los niveles de colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos en sangre	Cuantitativa	Continúa
Hallazgos de ultrasonido.	Resultados de una prueba de ultrasonido, que utiliza ondas	Informe de ultrasonido	Volumenes ováricos Volumen del útero	Cualitativa	Nominal

	sonoras para crear imágenes de órganos y estructuras dentro del cuerpo				
Radiografía de mano	Imagen de los huesos de la mano obtenida mediante radiografía	Informe de radiografía	Edad ósea acelerada Cambios en crecimiento óseo.	Cualitativa	Nominal
Resonancia magnética de hipófisis.	Imagen detallada de la glándula pituitaria obtenida mediante tomografía computarizada	Informe de tomografía	Adenohipófisis hiperplásica. Ausencia del tallo hipofisario Neurohipófisis ectópica	Cualitativa	Nominal

Objetivo 4: Identificar factores asociados a la pubertad precoz en niños menores de 8 años atendidos en el Hospital Bautista y el Hospital Monte España en Managua, noviembre 2022 a marzo 2023.

Variable	Definición operacional.	Indicador	Valor	Tipo de variable	Escala
Ejercicio físico	Cantidad de actividad física realizada por una persona en un día.	Hace ejercicio físico con regularidad	Sí No	Cualitativa	Dicotómica.

Horas de sueño	Cantidad de tiempo que una persona duerme en un día.	Horas de sueño registradas	Promedio de horas de sueño por noche	Cuantitativa	Discreta
Comorbilidades	Presencia de una o más enfermedades adicionales coexistentes con una enfermedad primaria.	Enfermedades concomitantes	Asma Epilepsia Cardiopatías congénitas ERC Otro	Cualitativa	Nominal
Antecedentes maternos	Historial médico de la madre	Presencia de enfermedades específicas en la madre	Hipertensión arterial Diabetes mellitus Otro	Cualitativa	Nominal
Obesidad	Índice de masa corporal por encima de dos desviaciones estándar para su edad y sexo	Índice de masa corporal para edad y sexo	Sí No	Cualitativa	Dicotómica
Hiperplasia adrenal congénita.	Trastorno genético que afecta la producción de hormonas por las glándulas suprarrenales	Presencia de hiperplasia adrenal congénita.	Sí No	Cualitativa	Dicotómica
Quiste y tumor estrogénico	Crecimientos anormales en los ovarios que producen estrógenos	Presencia de quiste y tumor estrogénico.	Sí No	Cualitativa	Dicotómica

Hipotiroidismo primario	Condición en la que la glándula tiroidea no produce suficientes hormonas tiroideas	Presencia de hipotiroidismo primario	No	Sí	Cualitativa	Dicotómica
Síndrome de McCune Albright	Trastorno genético que afecta los huesos, la piel y las glándulas endocrinas	Síndrome de McCune Albright	No	Sí	Cualitativa	Dicotómica
Estrógenos exógenos	Hormonas estrogénicas provenientes de fuentes externas	Historia de medicación previa	No	Sí	Cualitativa	Dicotómica
Tumor cerebral	Crecimiento anormal de células cancerígenas en el cerebro	Presencia de tumor cerebral	No	Sí	Cualitativa	Dicotómica
Anomalías congénitas	Alteraciones en la estructura de un órgano o parte del cuerpo debido a problemas durante su desarrollo	Presencia de anomalías congénitas.	No	Sí	Cualitativa	Dicotómica
Exposición a medicamentos andrógenos	Uso de medicamentos que contienen hormonas androgénicas	Historia de medicación previa	No	Sí	Cualitativa	Dicotómica
Enfermedades del SNC	Enfermedades que afectan al cerebro y la médula espinal	Presencia de enfermedades del sistema nervioso central	No	Sí	Cualitativa	Dicotómica

VIII. RESULTADOS.

Se diagnosticaron 40 pacientes con pubertad precoz, predominando los niños de 8 años con el 60%. Las mujeres representaron el 97.5% de la población estudiada. El 95% eran originarios de áreas urbanas (Anexo 2, Tabla 1).

En cuanto al comportamiento clínico, se encontró que la media de aparición de la telarca y la menarca fue a los 6.7 años y la media de la pubarca

Al evaluar los estadios de Tanner que tuvieron las niñas al momento del diagnóstico, se encontró que las niñas tenían un Tanner mamario estadio II en el 87.2% y un Tanner pubiano estadio II en el 88.9 %. El único varón diagnosticado con pubertad precoz tenía un estadio II de Tanner mamario y estadio II de Tanner genital (Anexo 2, Tabla 3 y 4).

Los resultados de laboratorio de los pacientes demostraron que la media de los valores de LH fueron de 7.22 mUI/ml, la media de FSH fue de 3.44 mUI/ml, la media de testosterona total fue de 10.6 ng/dl, la media de estradiol fue de 44.1 pg/ml, la media de T4 libre fue 7.28 ng/dl la media de T3 total fue de 7.28 ng/dl y la media de TSH fue de 2.51 mUI/ml (Anexo 2, Tabla 5)

En los estudios de imágenes realizados, la resonancia magnética cerebral fue realizada en 15 niños, de estos 8 estudios tuvieron un resultado normal (20%), en 6 pacientes (15%) se diagnosticó micro adenoma hipofisario y a 25 niños (62.5%) aún no se les realiza el estudio. En la radiografía de mano, el 72.5% de los pacientes tenía incremento en la edad ósea. En el ultrasonido pélvico, el 69.2% de las pacientes tenían el útero y los ovarios aumentados de tamaño (Anexo 2, Tabla 6).

Evaluando los factores asociados a pubertad precoz, se encontró que el 55% de los pacientes tenían obesidad, el 72.5% de los pacientes no realizan ejercicio físico, el 22.5% de los pacientes usaban estrógenos exógenos, el 15% de los pacientes tenían exposición a medicamentos androgénicos, el 20% de los niños tenían enfermedades del sistema nervioso central. Dentro de los antecedentes maternos el 15% de las madres de los pacientes tuvieron diabetes gestacional (Anexo 2, Tabla 7)

IX. DISCUSIÓN.

La pubertad precoz en nuestra investigación fue más frecuente en niños de 8 años y en mujeres, estos resultados son similares a lo reportado por Fernández Cuervo, et al, en España, los cuales reportaron que la edad de diagnóstico de los niños era mayor entre los siete y los ocho años y predominaba en el sexo femenino con una proporción de 13 niñas por cada niño(4).

La pubertad precoz más frecuente en mujeres puede explicarse por diferentes motivos, entre ellos, el eje hipotálamo hipófisis se activa antes, esto conlleva a mayor liberación de hormonas sexuales y una mayor sensibilidad a las mismas, lo que traerá consigo un mayor desarrollo sexual, en comparación con los varones. Además, existen factores ambientales que pueden estar influenciados en el desarrollo de pubertad precoz, como ciertos disruptores endocrinos que están presentes en cosméticos, pesticidas y plásticos. Las niñas pueden ser más susceptibles a estos compuestos, debido a la mayor cantidad de tejido adiposo, donde se almacenan y se metabolizan estos compuestos(37).

En la presente investigación predominaron las pacientes de origen urbano, similar a lo que publicó Zhang et al, en 2020, donde el 88.7% eran de origen urbano. La mayor prevalencia de pubertad precoz en el sector urbano puede explicarse por una combinación de factores. Una de las hipótesis más acertadas, es la exposición a disruptores endocrinos, estas son sustancias químicas que pueden interferir con el sistema endocrino y como se mencionó antes, se encuentran en pesticidas, cosméticos y productos industriales, que se encuentran con más frecuencia en zonas urbanas. Los disruptores endocrinos presentes en estas sustancias pueden mimetizar, bloquear o alterar la acción de hormonas naturales, especialmente los estrógenos, provocando una activación prematura del eje hipotálamo hipófisis y por lo tanto una pubertad precoz(38).

Al momento del diagnóstico, la mayor parte de las niñas en estudio, presentaron un estadio de Tanner mamario y pubiano en estadio 2, de igual manera, Cabello Sánchez et al, el 80.2% de las niñas acudieron en estadios avanzados de Tanner (Estadio 2 y 3). Por otro lado, el promedio de edad de la telarca y la menarca fue de 6.7 años, similar a lo reportado por Cabello Sánchez et al, donde el promedio de edad de la telarca fue de 7,16 años(39)

En esta investigación los valores de las hormonas sexuales LH (7.22 mUI/ml) y FSH (3.44 mUI/ml). son elevados. Estos niveles, son consistentes con lo que se observa en pacientes con pubertad precoz central, donde la activación precoz del eje hipotálamo hipófisis gonadal, con pubertad precoz central, donde la activación precoz del eje hipotálamo hipófisis gonadal, se refleja en niveles elevados de estas gonadotropinas. Estos valores son similares a los reportados en otros estudios como el estudio realizado por Cordero y Vélez, que encontró niveles de LH con un promedio de 2.32 mUI/ml y FSH 3.3 mUI/ml(40).

Otro de los estudios de laboratorio que al momento del diagnóstico estuvieron elevados fueron los niveles de estradiol (44.1 pg/ml), lo cual es característico encontrar en pacientes con pubertad precoz. Esto coincide a lo reportado también por Cordero y Vélez, que encontraron al momento del diagnóstico valores de estradiol con una media de 28.8 pg/ml. Por otro, lado la media de Testosterona en este estudio, estaban en valores normales para

edad y sexo, tomando en cuenta que la mayoría de la población en estudio es del sexo femenino.

Por otro lado, las hormonas del perfil tiroideo realizados en estos pacientes están dentro de rangos normales, lo que descarta que estos pacientes presentaron algún tipo de disfunción tiroidea que pueda influir en el desarrollo de pubertad precoz, siendo estos resultados similares a lo reportado por Brito et al, que menciona que la disfunción tiroidea es rara en pacientes con pubertad precoz(41).

En los pacientes investigados se realizó resonancia magnética cerebral, encontrando como principal hallazgo micro adenoma hipofisario. Estos hallazgos encontrados, coinciden con lo encontrado por Cabello Sánchez et al, donde la mayor alteración encontrada en la resonancia magnética de hipófisis fue la presencia de microadenomas, de igual forma, Torres Tamayo et al en México, reportaba que, dentro de las lesiones intracraneales ocultas como causa secundaria de pubertad precoz, los microadenomas representaban el 12%. Los adenomas hipofisarios son infrecuentes en pediatría, y de presentarse son más frecuentes los microadenomas (<10 mm). Estos tumores pueden estar asociados a pubertad precoz, ya que los mismos pueden activar el eje hipotálamo hipófisis gonadal(42).

En cuanto a los hallazgos de la radiografía de mano, predominaron los pacientes con edad ósea incrementada, diversos estudios han demostrado que la pubertad precoz se acompaña de un incremento en la edad ósea, esto significa que los huesos se han desarrollado más rápido de lo esperado para su edad cronológica. Debido a que los huesos maduran más rápido, las fisis de crecimiento pueden cerrarse antes, lo que puede producir una talla adulta más baja, por lo tanto estos niños con edad ósea incrementada requieren un seguimiento más cercano e intervención terapéutica adecuada para no tener alteraciones en la talla adulta(38).

En los factores asociados a pubertad precoz se encontró que el 55% de los pacientes en este estudio tenían obesidad, dichos resultados son compatibles con la literatura internacional, como lo describió Liu et al, en el cual demostró una asociación entre sobrepeso, obesidad y pubertad precoz, esto también fue descrito por Zhang et al, que publicó datos que sugieren que el índice de masa corporal elevado está correlacionado positivamente con la prevalencia de pubertad precoz. Sin embargo, nuestra investigación no está exenta de limitaciones.

En primer lugar, esta investigación transversal no permite descartar otros factores que influyen en la prevalencia de la pubertad precoz.

En segundo lugar, existe un cierto índice de falsos negativos porque el IMC no es un método perfecto para excluir a los niños gordos de todos los sujetos a la hora de definir la obesidad. En tercer lugar, como los participantes en el estudio estaban casi en la pubertad, la prevalencia de pubertad precoz puede ser algo elevada y el estudio no pudo diferenciar entre pubertad precoz central y periférica. Informamos a los tutores de los resultados de la exploración física y les recomendamos que llevaran a su hijo al hospital local para que le realizaran pruebas adicionales, aunque no se puede realizar una prueba de estimulación de hormonas sexuales en un niño en edad escolar(43).

Los hallazgos encontrados en esta investigación enfatizan la importancia de la pubertad precoz, en la cual debemos considerar factores biológicos y ambientales en la evaluación y el tratamiento de la misma, proporcionando así, una base sólida para futuras investigaciones y mejorar las estrategias en la evaluación clínica de los pacientes.

X. CONCLUSIÓN.

- La gran mayoría de los pacientes eran mujeres, Predominaron los niños de 8 años y de áreas urbanas.
- La media de aparición de la telarca y la menarca fue a los 6.7 años y la media de la pubarca fue a los 7.25 años. El estadio de Tanner II predominó tanto en Tanner mamario y pubiano de niñas y Tanner genital del único varón del estudio.
- La media de los valores de LH fueron de 7.22 mUI/ml, la media de FSH fue de 3.44 mUI/ml, la media de testosterona total fue de 10.6 ng/dl, la media de estradiol fue de 44.1 pg/ml, la media de T4 libre fue 7.28 ng/dl la media de T3 total fue de 7.28 ng/dl y la media de TSH fue de 2.51 mUI/ml.
- Se realizó resonancia magnética cerebral en 15 niños y 6 de ellos se diagnosticó con micro adenoma hipofisario. En la radiografía de mano predominó un incremento en la edad ósea y en el ultrasonido pélvico, la mayoría de las pacientes tenían el útero y los ovarios aumentados de tamaño.
- Los factores asociados a pubertad precoz fueron en su mayoría: Obesidad, falta de ejercicio físico y enfermedades del sistema nervioso central y diabetes gestacional.

XI. RECOMENDACIONES.

1. Ministerio de Salud:

- **Educación y Concientización:** Desarrollar campañas de concientización sobre la pubertad precoz dirigidas a padres, cuidadores y profesionales de la salud.
- **Protocolos de Atención:** Establecer protocolos para el diagnóstico precoz y tratamiento de la pubertad precoz en hospitales y centros de atención primaria.
- **Acceso a Especialistas:** Garantizar el acceso a endocrinólogos pediatras y otros especialistas para una evaluación adecuada.

2. Comunidad Científica:

- **Investigación:** Fomentar la investigación sobre las causas y consecuencias de la pubertad precoz en la población local.
- **Colaboración Interdisciplinaria:** Promover la colaboración entre endocrinólogos, pediatras, radiólogos y otros profesionales para un enfoque integral.

3. Familiares:

- **Educación Familiar:** Proporcionar información a las familias sobre los signos de pubertad precoz y la importancia de la detección temprana.
- **Apoyo Emocional:** Ofrecer apoyo emocional y apoyo psicológico a las familias afectadas, ya que el diagnóstico puede ser estresante.

4. Hospitales y Atención Primaria:

- **Formación del Personal:** Capacitar al personal médico en la identificación y manejo de la pubertad precoz.
- **Seguimiento y Derivación:** Establecer mecanismos para el seguimiento y derivación adecuada de pacientes a especialistas.

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Benedetto M, Riveros V, Eymann A, Terrasa S, Alonso G, Benedetto M, et al. Análisis de la incidencia de pubertad precoz central tratada con análogos de hormona liberadora de gonadotropina. Impacto de la pandemia por COVID-19. Archivos argentinos de pediatría. junio de 2023;121(3):7-7.
2. Martínez M, Pereyra S, Ventura D, Cabello E, Martínez M, Pereyra S, et al. Efecto sobre la talla en niñas con pubertad precoz central de diagnóstico tardío tratadas con análogos de GnRH. Acta Médica Peruana. enero de 2020;37(1):48-53.
3. Miranda-Lora AL, Torres-Tamayo M, Zurita-Cruz JN, Aguilar-Herrera BE, Calzada-León R, Rivera-Hernández AJ, et al. Diagnóstico de pubertad precoz. Boletín médico del Hospital Infantil de México. 2020;77:7-14.
4. Fernández Cuervo I, Pérez Artime A, Valdés Rodríguez L. Características clínicas y epidemiológicas de la pubertad precoz. 2020;
5. Liu Y, Yu T, Li X, Pan D, Lai X, Chen Y, et al. Prevalence of precocious puberty among Chinese children: a school population-based study. Endocrine. 1 de mayo de 2021;72(2):573-81.
6. Rea Marcos JA. Factores de riesgo asociados a pubertad precoz en pacientes atendidos en el hospital regional de Huacho durante el periodo 2014 – 2020. 9 de agosto de 2022 [citado 24 de enero de 2024]; Disponible en: <https://repositorio.unjfsc.edu.pe/handle/20.500.14067/6391>
7. Geniuk N, Suarez Mozo MJ, Pose MN, Vidaurreta S. Pubertad precoz y pubertad rápidamente progresiva durante el confinamiento por la pandemia por COVID-19. Arch Argent Pediatr. 2023;121(3):e202202840.
8. Harrington J, Palmert MR. Definition, etiology, and evaluation of precocious puberty. Up To Date, Section Editors: Peter J Snyder, MD. 2022;
9. Herman-Giddens ME, Steffes J, Harris D, Slora E, Hussey M, Dowshen SA, et al. Secondary Sexual Characteristics in Boys: Data From the Pediatric Research in Office Settings Network. Pediatrics. 1 de noviembre de 2012;130(5):e1058-68.
10. Kuiri-Hänninen T, Sankilampi U, Dunkel L. Activation of the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis in Infancy: Minipuberty. Hormone Research in Paediatrics. 5 de julio de 2014;82(2):73-80.
11. Teilmann G, Pedersen CB, Jensen TK, Skakkebaek NE, Juul A. Prevalence and Incidence of Precocious Pubertal Development in Denmark: An Epidemiologic Study Based on National Registries. Pediatrics. 1 de diciembre de 2005;116(6):1323-8.

12. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, et al. Secondary Sexual Characteristics and Menses in Young Girls Seen in Office Practice: A Study from the Pediatric Research in Office Settings Network. *Pediatrics*. 1 de abril de 1997;99(4):505-12.
13. M. Cisternino, T. Arrigo, A. M. Pasquino, C. Tinelli, F. Antoniazzi, L. Beduschi, et al. Etiology and Age Incidence of Precocious Puberty in Girls: A Multicentric Study. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 1 de julio de 2000;13(Supplement):695-702.
14. Pedicelli S, Alessio P, Scirè G, Cappa M, Cianfarani S. Routine Screening by Brain Magnetic Resonance Imaging Is Not Indicated in Every Girl With Onset of Puberty Between the Ages of 6 and 8 Years. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 de diciembre de 2014;99(12):4455-61.
15. Striano S, Santulli L, Ianniciello M, Ferretti M, Romanelli P, Striano P. The gelastic seizures-hypothalamic hamartoma syndrome: Facts, hypotheses, and perspectives. *Epilepsy Behav*. 1 de mayo de 2012;24(1):7-13.
16. van Iersel L, Li Z, Srivastava DK, Brinkman TM, Bjornard KL, Wilson CL, et al. Hypothalamic-Pituitary Disorders in Childhood Cancer Survivors: Prevalence, Risk Factors and Long-Term Health Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2 de agosto de 2019;104(12):6101-15.
17. Chemaitilly W, Merchant TE, Li Z, Barnes N, Armstrong GT, Ness KK, et al. Central Precocious Puberty following the Diagnosis and Treatment of Pediatric Cancer and Central Nervous System Tumors: Presentation and Long-term Outcomes. *Clin Endocrinol (Oxf)*. marzo de 2016;84(3):361-71.
18. Abreu AP, Toro CA, Song YB, Navarro VM, Bosch MA, Eren A, et al. MKRN3 inhibits the reproductive axis through actions in kisspeptin-expressing neurons. *J Clin Invest*. 130(8):4486-500.
19. Valadares LP, Meireles CG, De Toledo IP, Santarem de Oliveira R, Gonçalves de Castro LC, Abreu AP, et al. MKRN3 Mutations in Central Precocious Puberty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Endocr Soc*. 25 de marzo de 2019;3(5):979-95.
20. Papanikolaou A, Michala L. Autonomous Ovarian Cysts in Prepubertal Girls. How Aggressive Should We Be? A Review of the Literature. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. 1 de octubre de 2015;28(5):292-6.
21. Grand T, Hermann AL, Gérard M, Arama E, Ouerd L, Garrouche N, et al. Precocious puberty related to Leydig cell testicular tumor: the diagnostic imaging keys. *Eur J Med Res*. 12 de mayo de 2022;27(1):67.
22. Chen HL, Wu SH, Hsu SH, Liou BY, Chen HL, Chang MH. Jaundice revisited: recent advances in the diagnosis and treatment of inherited cholestatic liver diseases. *J Biomed Sci*. 26 de octubre de 2018;25(1):75.

23. Kooij CD, Mavinkurve-Groothuis AMC, Kremer Hovinga ICL, Looijenga LHJ, Rinne T, Giltay JC, et al. Familial Male-limited Precocious Puberty (FMPP) and Testicular Germ Cell Tumors. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 de noviembre de 2022;107(11):3035-44.
24. Mehta S, Verma PK, Chacham S, Bhat NK. Iso-sexual precocious puberty associated with primary hypothyroidism–Van Wyk–Grumbach syndrome: An uncommon presentation of a common disorder. *Journal of Medical Evidence*. 2020;1(2):105-8.
25. Toutoudaki K, Paltoglou G, Tsarna E, Paschalidou E, Christopoulos P. Pathophysiology of Peripheral Precocious Puberty in girls: an overview. *Developmental Adolescent Health*. :7.
26. Kaplowitz PB. For premature thelarche and premature adrenarche, the case for waiting before testing. *Hormone research in paediatrics*. 2021;93(9-10):573-6.
27. Rosenfield RL. Normal and premature adrenarche. *Endocrine reviews*. 2021;42(6):783-814.
28. Tenedero CB, Oei K, Palmert MR. An approach to the evaluation and management of the obese child with early puberty. *Journal of the Endocrine Society*. 2022;6(1):bvab173.
29. Bruserud IS, Roelants M, Oehme NHB, Madsen A, Eide GE, Bjerknes R, et al. References for ultrasound staging of breast maturation, Tanner breast staging, pubic hair, and menarche in Norwegian girls. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*. 2020;105(5):1599-607.
30. McGill D. Bone age. *Endocrine Conditions in Pediatrics: A Practical Guide*. 2021;215-8.
31. Calcaterra V, Klersy C, Vinci F, Regalbuto C, Dobbiani G, Montalbano C, et al. Rapid progressive central precocious puberty: diagnostic and predictive value of basal sex hormone levels and pelvic ultrasound. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2020;33(6):785-91.
32. Huien LIN, Haixiong WU, Wenhuan W. Application value of magnetic resonance in the diagnosis of idiopathic central precocity in girls and its correlation with sex hormones. *分子影像学杂志*. 2022;45(1):119-23.
33. Fuqua JS, Eugster EA. Presentation and Care for Children with Peripheral Precocious Puberty. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 2024;
34. Harrington J, Palmert M. Up todate. 2024 [citado 24 de febrero de 2024]. Treatment of precocious puberty - UpToDate. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-precocious-puberty>

35. 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. *Hormone Research in Paediatrics*. 18 de julio de 2019;91(6):357-72.
36. Klein KO, Freire A, Gryngarten MG, Kletter GB, Benson M, Miller BS, et al. Phase 3 Trial of a Small-volume Subcutaneous 6-Month Duration Leuprolide Acetate Treatment for Central Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 de agosto de 2020;105(10):e3660-71.
37. Abreu AP, Dauber A, Macedo DB, Noel SD, Brito VN, Gill JC, et al. Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3. *N Engl J Med*. 27 de junio de 2013;368(26):2467-75.
38. Zhang Y, Ni J, Zhang L, Yu T, Li X, Xue P, et al. The prevalence of precocious puberty among children in Qufu City, Shandong Province, China, a population-based study. *Front Endocrinol [Internet]*. 25 de julio de 2022 [citado 30 de julio de 2024];13. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2022.910119/full>
39. Cabello-Sánchez A, Salinas-Barreto S, Loza-Munarriz C, Cabello-Morales E, Cabello-Sánchez A, Salinas-Barreto S, et al. Características clínicas, bioquímicas y radiológicas en niñas con pubertad precoz central atendidas en un hospital público de Lima. *Revista Medica Herediana*. enero de 2024;35(1):15-22.
40. Cordero Vélez LE, Sánchez Rojas JD. Valoración clínica, hormonal e imagenológica de niños y niñas con diagnóstico de pubertad precoz en el Hospital José Carrasco Arteaga durante el año 2018 [Internet] [bachelorThesis]. Universidad del Azuay; 2021 [citado 31 de julio de 2024]. Disponible en: <http://dspace.uazuay.edu.ec/handle/datos/10885>
41. Britto MT, DeVellis RF, Hornung RW, DeFries GH, Atherton HD, Slap GB. Health Care Preferences and Priorities of Adolescents With Chronic Illnesses. *Pediatrics*. 1 de noviembre de 2015;114(5):1272-80.
42. Torres-Tamayo M, Calzada-León R, Rivera-Hernández AJ, Zurita-Cruz JN, Aguilar-Herrera BE, Miranda-Lora AL, et al. Diagnóstico de causas secundarias de pubertad precoz. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*. 2020;77:15-8.
43. Javed A, Jumean M, Murad MH, Okorodudu D, Kumar S, Somers VK, et al. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Pediatric Obesity*. 2015;10(3):234-44.

XIII. ANEXOS.

a) **Anexo 1:** Instrumento de recolección de la información.



Tema: Comportamiento clínico y factores asociados a pubertad precoz en niños menores de 8 años atendidos en Hospital Bautista y Hospital Monte España, Managua, noviembre 2022 a marzo 2024.

Número de encuesta: _____

Número de Expediente: _____

Caso: _____ Control: _____

I. CARACTERISTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS.

- ✓ Edad: _____
- ✓ Sexo: _____
- ✓ Procedencia: _____

II. COMPORTAMIENTO CLINICO.

- ✓ Obesidad: Sí: _____ No: _____
- ✓ Hiperplasia adrenal congénita: Sí: _____ No: _____
- ✓ Quiste y tumor estrogénico: Sí: _____ No: _____
- ✓ Hipotiroidismo primario: Sí: _____ No: _____
- ✓ Síndrome de McCune Albright: Sí: _____ No: _____
- ✓ Estrógenos exógenos: Sí: _____ No: _____
- ✓ Tumor cerebral: Sí: _____ No: _____
- ✓ Anomalías congénitas: Sí: _____ No: _____
- ✓ Exposición a medicamentos andrógenos: Sí: _____ No: _____
- ✓ Enfermedades del Sistema nervioso central (SNC): Sí: _____ No: _____
- ✓ Edad de la Telarca: _____

- ✓ Edad de la menarca: _____
- ✓ Edad de la pubarca: _____
- ✓ Edad de la gonadarca (En caso de varones): _____
- ✓ Tanner mamario en niñas: _____
- ✓ Desarrollo pubiano en niñas (Tanner): _____
- ✓ Tanner genital en niños: _____
- ✓ Desarrollo vello pubiano en niños (Tanner): _____

III. RESULTADOS DE LABORATORIO Y RESULTADOS DE ESTUDIOS DE IMAGEN.

- ✓ Hormona Luteinizante (LH): _____
- ✓ Hormona foliculoestimulante (FSH): _____
- ✓ Testosterona total: _____
- ✓ Estradiol: _____
- ✓ Perfil tiroideo: _____
- ✓ Perfil Lipídico: _____
- ✓ Hallazgos de ultrasonido: _____
- ✓ Radiografía de mano: _____
- ✓ Tomografía de Hipófisis: _____

IV. FACTORES ASOCIADOS A PUBERTAD PRECOZ.

- ✓ Ejercicio físico: Sí: _____ No: _____
- ✓ Horas de sueño: _____
- ✓ Comorbilidades
 - Asma: Sí: _____ No: _____
 - Epilepsia: Sí: _____ No: _____
 - Cardiopatías congénitas: Sí: _____ No: _____
 - Otro: _____
- ✓ Antecedentes maternos:
 - Hipertensión arterial: Sí: _____ No: _____

○ Diabetes mellitus: Sí: _____ No: _____

○ Otro: _____

✓ Peso al nacer: _____

✓ Maduración pulmonar: Sí: _____ No: _____

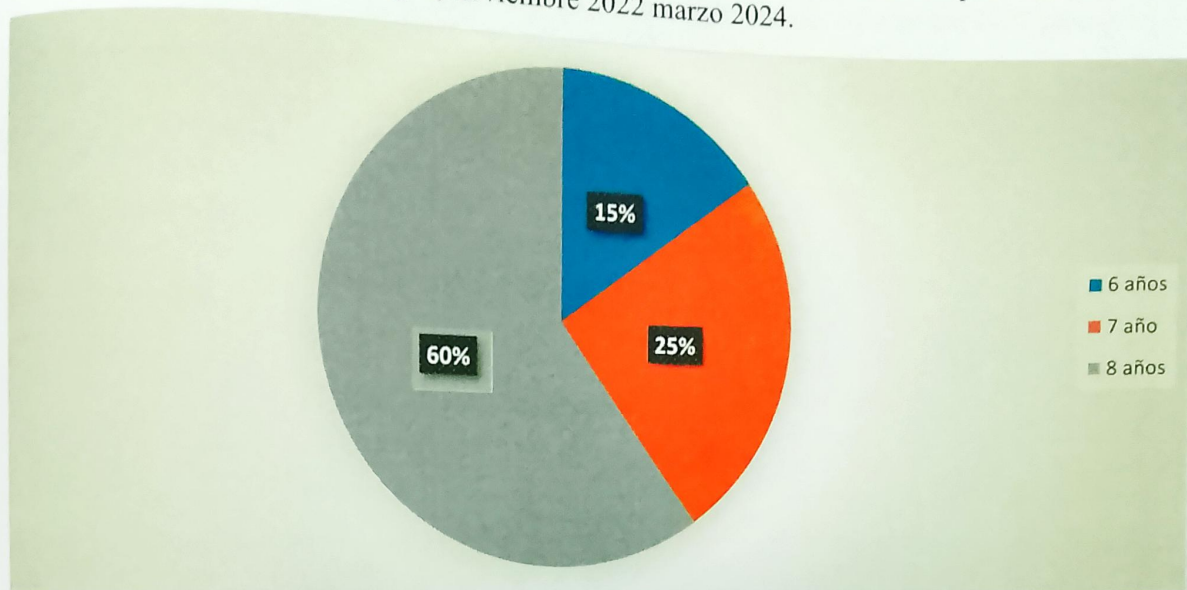
b) Anexo 2: Tablas y gráficos.

Tabla 1: Características sociodemográficas en niños menores de 8 años diagnosticados con pubertad precoz atendidos en Hospital Bautista Hospital Monte España, Managua, noviembre 2022 marzo 2024.

Edad	N=40	%
6 años	6	15
7 años	10	25
8 años	24	60
Total	40	100
Sexo		
Hombre	1	2.5
Mujer	39	97.5
Total	40	100
Procedencia		
Urbano	38	95
Rural	2	5
Total	40	100

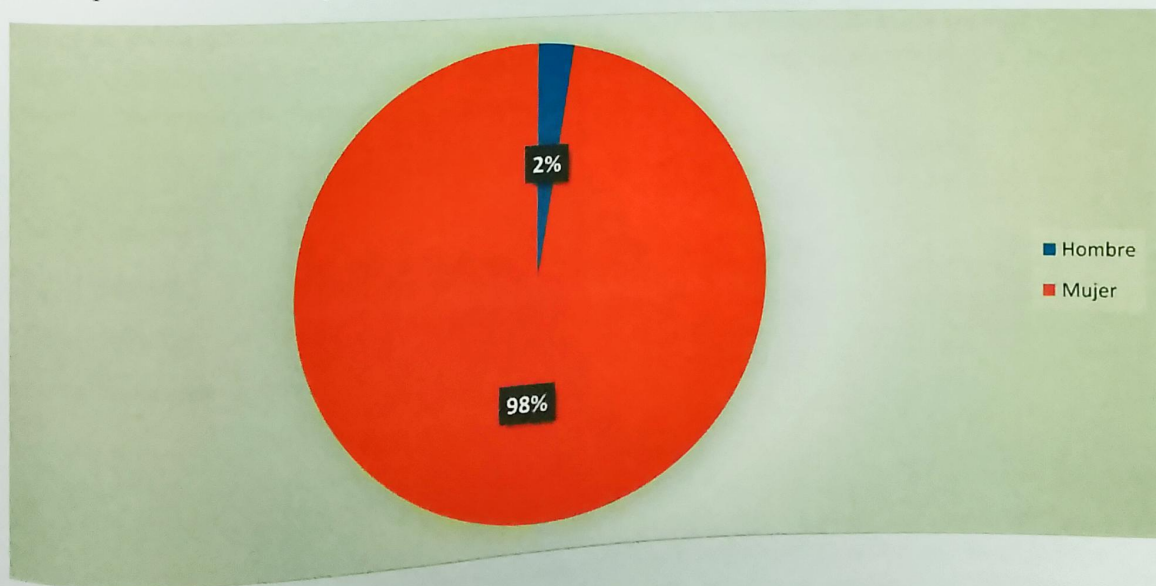
Fuente: Expediente clínico.

Figura 1: Edad en niños diagnosticados con pubertad precoz atendidos en Hospital Bautista Hospital Monte España, Managua, noviembre 2022 marzo 2024.



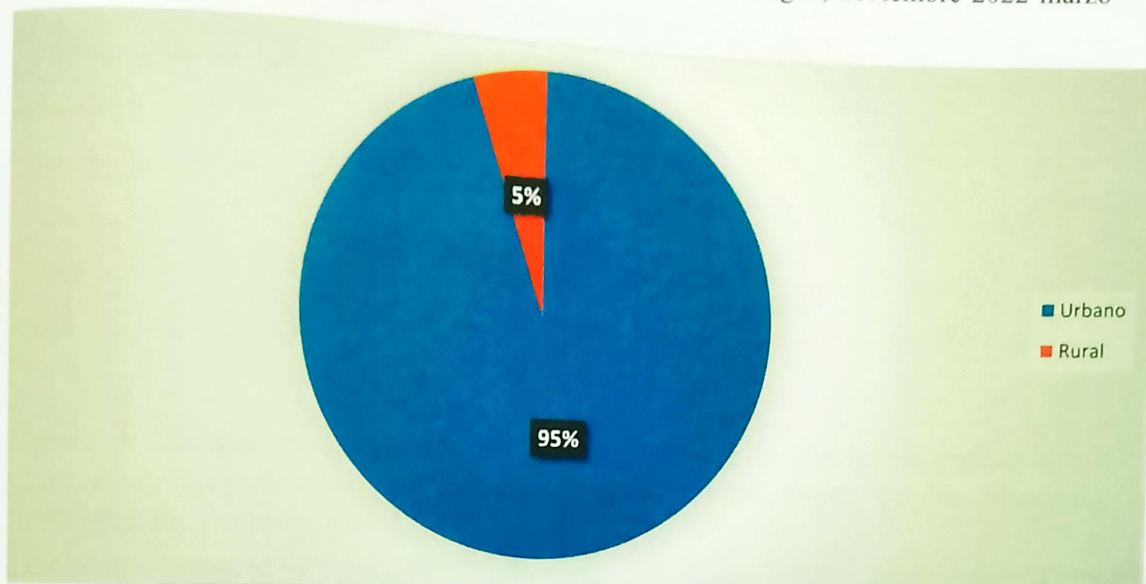
Fuente: Expediente clínico.

Figura 2: Sexo en niños menores de 8 años diagnosticados con pubertad precoz atendidos en Hospital Bautista Hospital Monte España, Managua, noviembre 2022 marzo 2024.



Fuente: Expediente clínico.

Figura 3: Procedencia en niños menores de 8 años diagnosticados con pubertad precoz atendidos en Hospital Bautista Hospital Monte España, Managua, noviembre 2022 marzo 2024.



Fuente: Expediente clínico.

Tabla 2: Edad promedio de aparición de Telarca, menarca y pubarca en niños menores de 8 años diagnosticados con pubertad precoz atendidos en Hospital Bautista Hospital Monte España, Managua, noviembre 2022 marzo 2024.

	Media (DE)	Mínimo- Máximo
Edad Telarca	6.7 (0.64)	(5-8)
Edad menarca	6.7(0.60)	(6-8)
Edad pubarca	7.25(0.84)	(5-9)

Fuente: Expediente clínico.

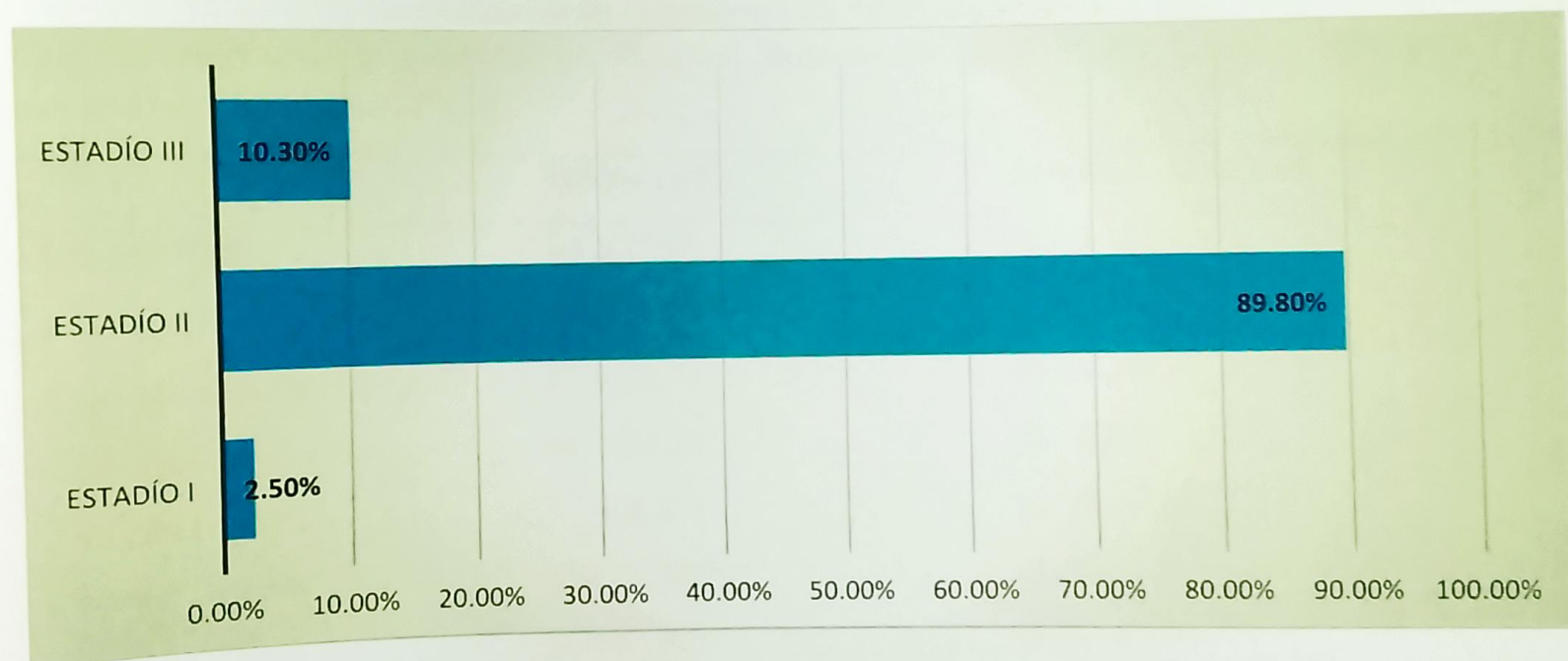
Tabla 3: Estadios de Tanner en niñas menores de 8 años diagnosticados con pubertad precoz atendidos en Hospital Bautista Hospital Monte España, Managua, noviembre 2022 marzo 2024.

	N=39	%
Tanner mamario		2.5
Estadio I	1	

Estadio II	34	87.2
Estadio III	4	10.3
Total	39	100
Tanner pubiano niñas	N=39	%
Estadio I	2	5.1
Estadio II	35	89.8
Estadio III	2	5.1
Total	39	100

Fuente: Expediente clínico.

Figura 4: Estadios de Tanner mamario en niñas menores de 8 años diagnosticados con pubertad precoz atendidos en Hospital Bautista Hospital Monte España, Managua, noviembre 2022 marzo 2024.



Fuente: Expediente clínico.

Figura 5: Estadios de Tanner pubiano en niñas menores de 8 años diagnosticados con pubertad precoz atendidos en Hospital Bautista Hospital Monte España, Managua, noviembre 2022 marzo 2024.



Fuente: Expediente clínico.

Tabla 5: Resultados de exámenes de laboratorio en niños menores de 8 años diagnosticados con pubertad precoz atendidos en Hospital Bautista Hospital Monte España, Managua, noviembre 2022 marzo 2024.

	Media (DE)	Mínimo- Máximo
LH (mUI/ml)	7.22(25.8)	(0.03-160)
FSH (mUI/ml)	3.44(2.99)	(0.01-11.3)
Testosterona total /(ng/dl)	10.6(12.7)	(0.24-25)
Estradiol (pg/ml)	44.1(28.8)	(2-162)
T4 libre (ng/dl)	7.28(5.83)	(0.98-17.6)
T3 total (ng/dl)	128.2(90.7)	(1.82-212)
TSH (mUI/ml)	2.51(0.80)	(1.17-4.10)

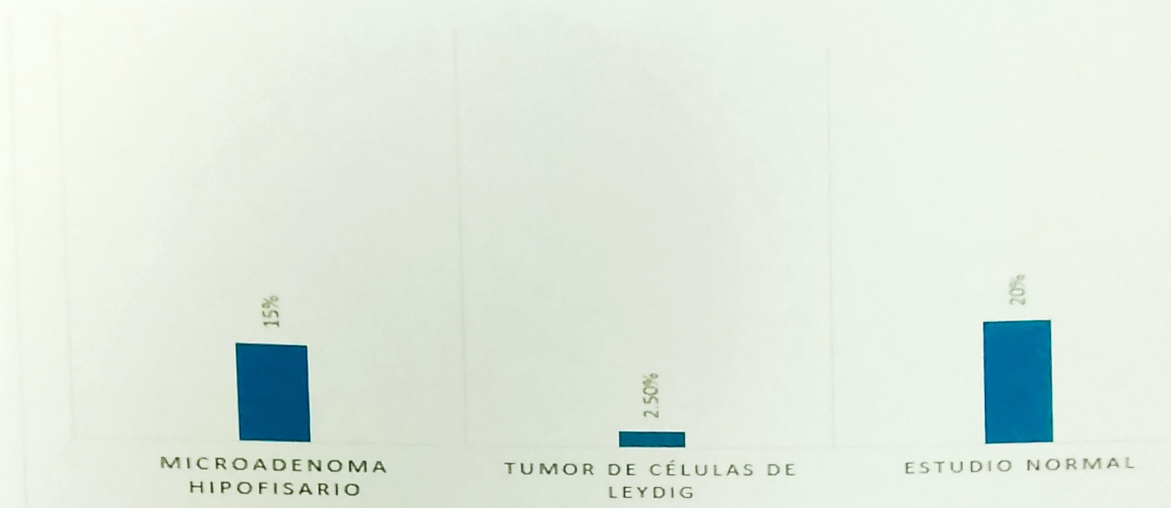
Fuente: Expediente clínico.

Tabla 6: Estudios de imagen de en niños menores de 8 años diagnosticados con pubertad precoz atendidos en Hospital Bautista Hospital Monte España, Managua, noviembre 2022 marzo 2024.

Hallazgos RMN	N=40	%
Micro adenoma hipofisario	6	15
Tumor de células de Leydig	1	2.5
Estudio normal	33	82.50
Total	40	100
Radiografía de mano		
Incremento de edad ósea	29	72.5
Normal	1	2.5
No se realizó el estudio	10	25
Total	40	100
Volumen ovárico	N=39	%
Aumentado de tamaño	27	69.2
Ovarios de tamaño normal	12	30.8
Total	39	100
Volumen uterino	N=39	%
Útero de tamaño	27	69.2
Útero de tamaño normal	12	30.8
Total	39	100

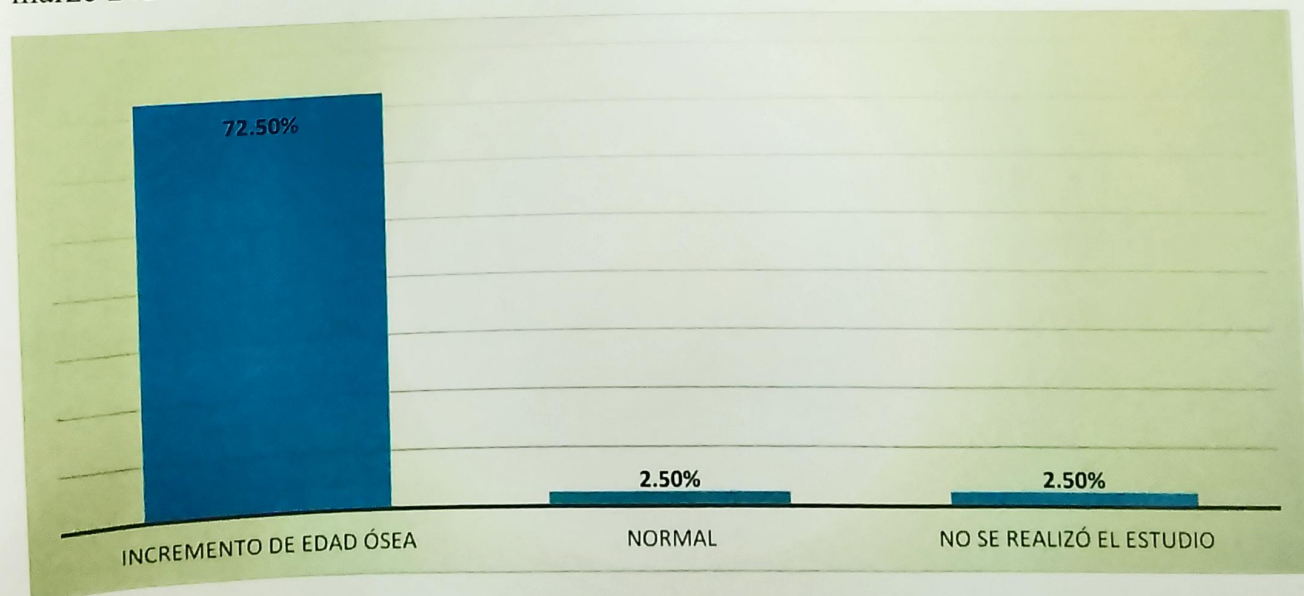
Fuente: Expediente clínico

Figura 6: Resonancia magnética en niños menores de 8 años diagnosticados con pubertad precoz atendidos en Hospital Bautista Hospital Monte España, Managua, noviembre 2022 marzo 2024.



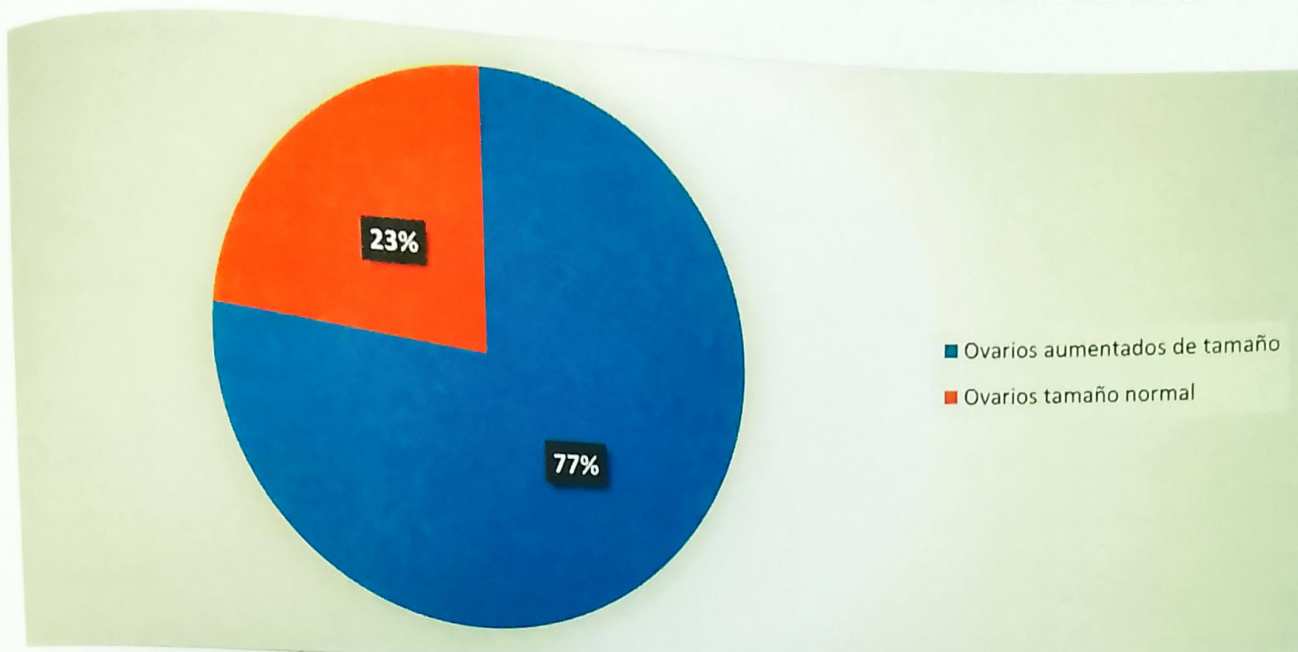
Fuente: Expediente clínico

Figura 7: Radiografía de mano en niños menores de 8 años diagnosticados con pubertad precoz atendidos en Hospital Bautista Hospital Monte España, Managua, noviembre 2022 marzo 2024.



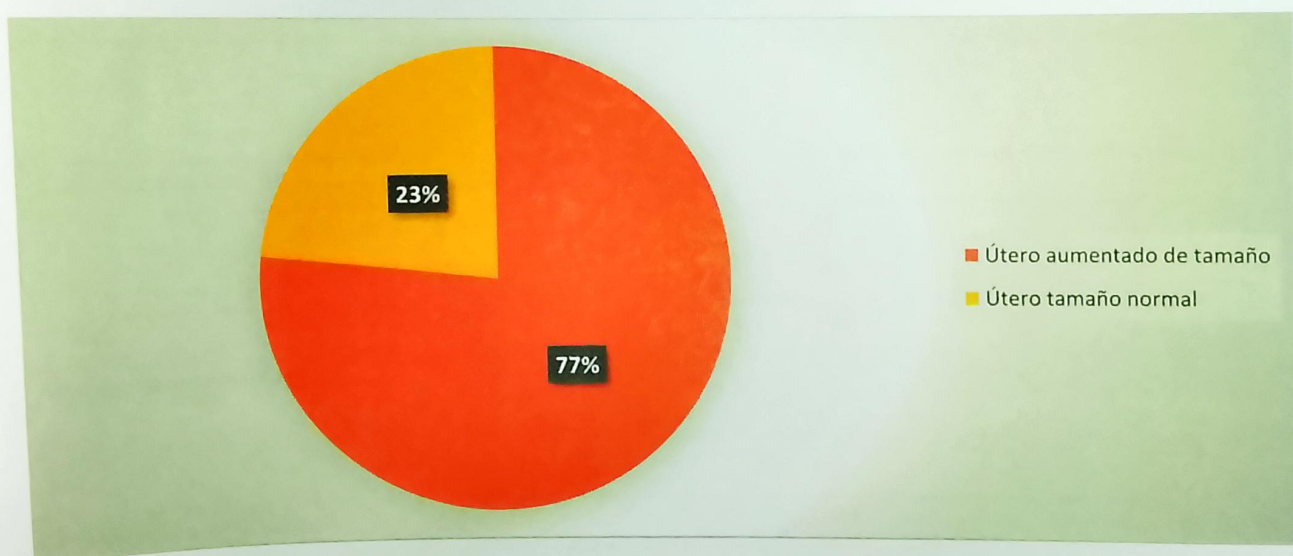
Fuente: Expediente clínico

Figura 8: Volumen ovárico en niñas menores de 8 años diagnosticados con pubertad precoz atendidos en Hospital Bautista Hospital Monte España, Managua, noviembre 2022 marzo 2024.



Fuente: Expediente clínico

Figura 9: Volumen uterino en niñas menores de 8 años diagnosticados con pubertad precoz atendidos en Hospital Bautista Hospital Monte España, Managua, noviembre 2022 marzo 2024.



Fuente: Expediente clínico

Tabla 7: Factores asociados a pubertad precoz en niños menores de 8 años diagnosticados con pubertad precoz atendidos en Hospital Bautista Hospital Monte España, Managua, noviembre 2022 marzo 2024.

Ejercicio físico	N=40	%
Sí	11	27.5
No	29	72.5
Total	40	100

Obesidad		
Sí	22	55
No	18	45
Total	40	100

Antecedentes maternos

Ninguno	27	67.5
Diabetes gestacional	6	15
Preeclampsia	4	10
Hipotiroidismo	1	2.5
Tiroiditis Hashimoto	1	2.5
Antecedentes de aborto	1	2,5
Total	40	100

Enfermedad del sistema nervioso central

Sí	8	20
No	32	80
Total	40	100

Quiste tumor estrogénico

Sí	2	5
No	38	95
Total	40	100

Cardiopatías congénitas

Sí	3	7.5
No	37	92.5

Total	40	
Anomalías congénitas.		100
Sí	1	
No	39	2.5
Total	40	97.5
Epilepsia		100
Sí	1	
No	39	2.5
Total	40	97.5
Asma		100
Sí	4	10
No	36	90
Total	40	100

Fuente: Expediente clínico.

Figura 10: Ejercicio físico en niños menores de 8 años diagnosticados con pubertad precoz atendidos en Hospital Bautista Hospital Monte España, Managua, noviembre 2022 marzo 2024.

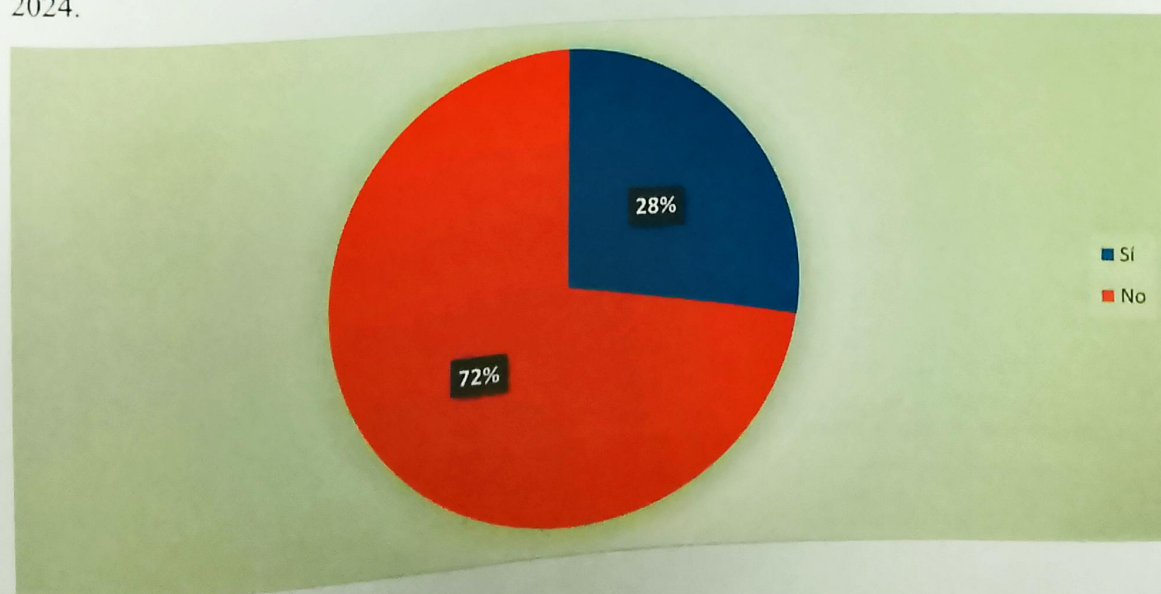


Figura 11: Obesidad en niños menores de 8 años diagnosticados con pubertad precoz atendidos en Hospital Bautista Hospital Monte España, Managua, noviembre 2022 marzo 2024.

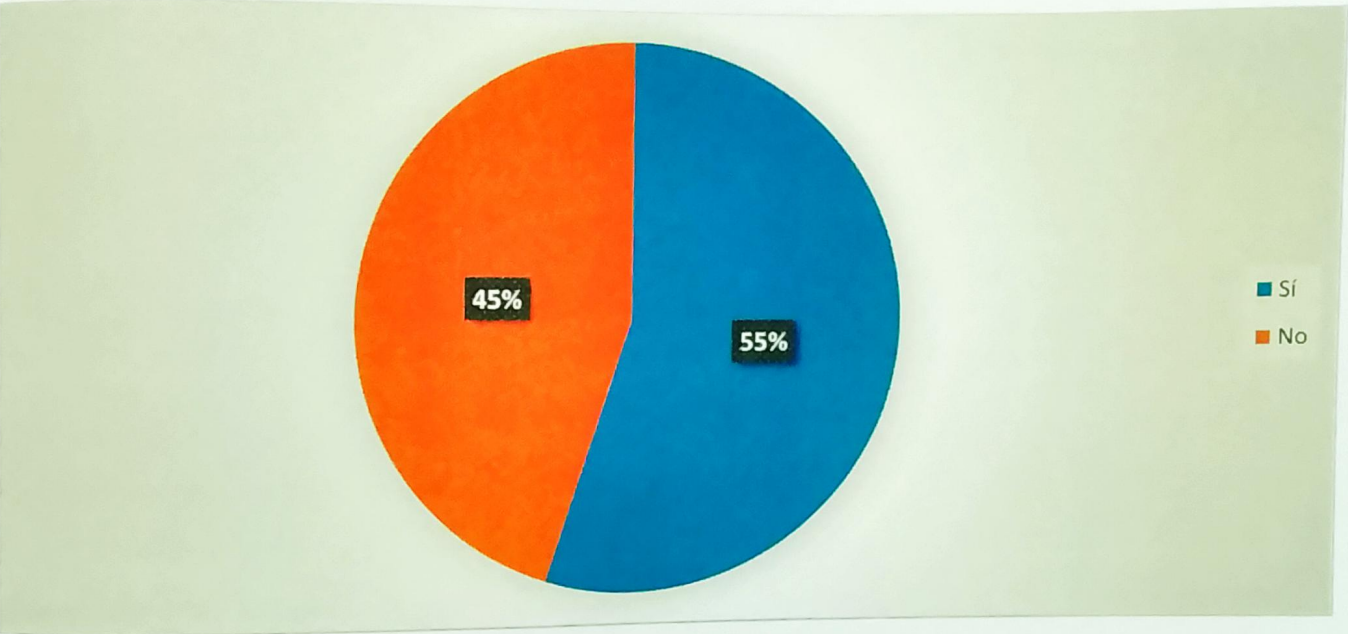
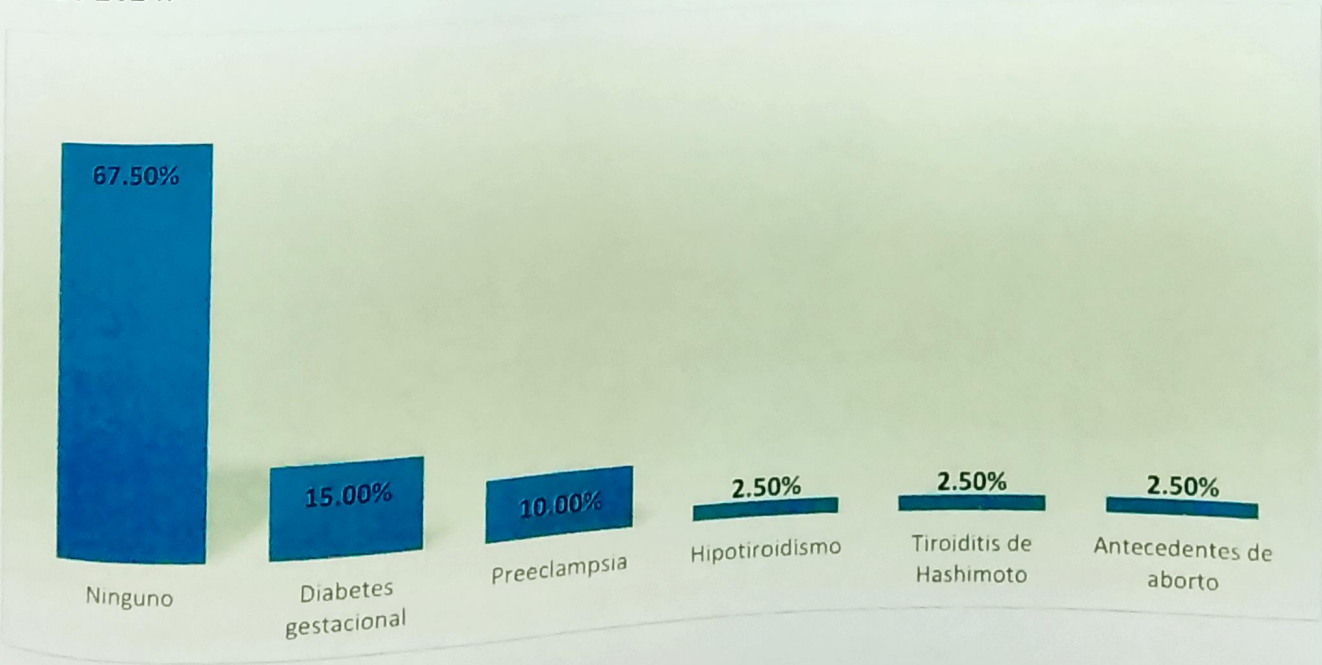
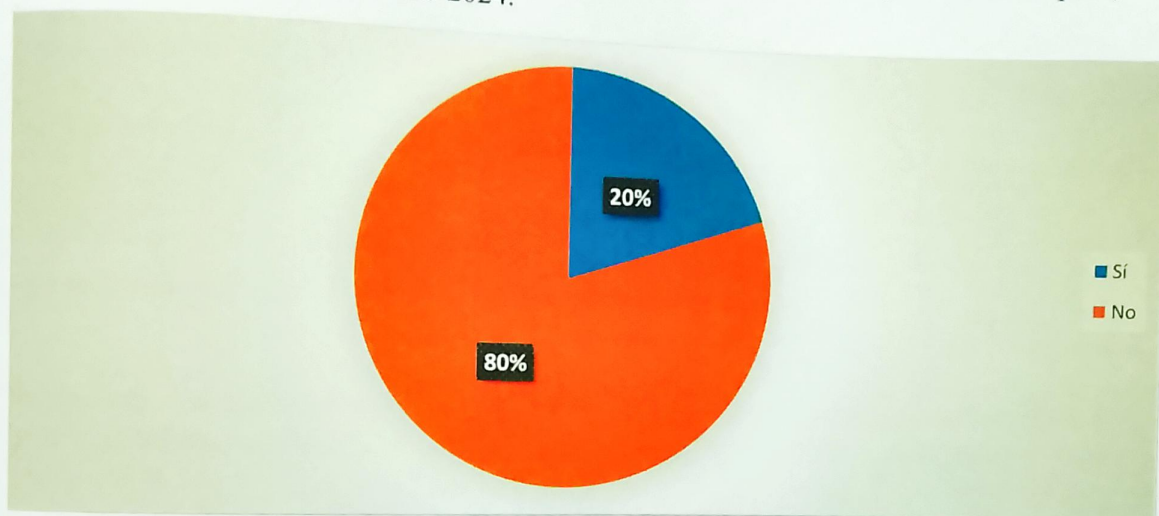


Figura 12: Estrógenos exógenos en niños menores de 8 años diagnosticados con pubertad precoz atendidos en Hospital Bautista Hospital Monte España, Managua, noviembre 2022 marzo 2024.



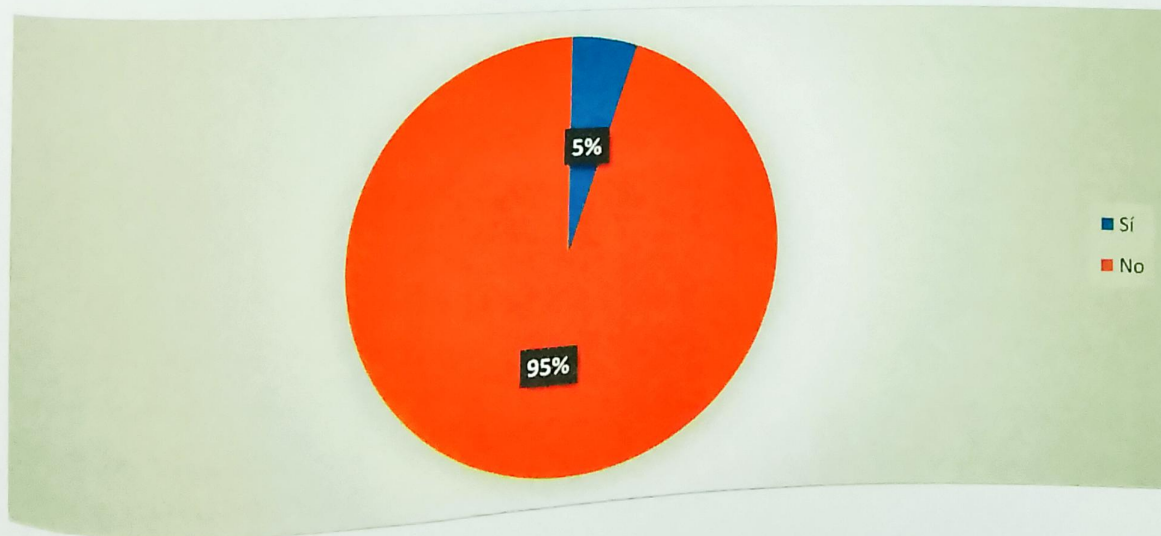
Fuente: Expediente clínico

Figura 15: Enfermedad del sistema nervioso central en niños menores de 8 años diagnosticados con pubertad precoz atendidos en Hospital Bautista Hospital Monte España, Managua, noviembre 2022 marzo 2024.



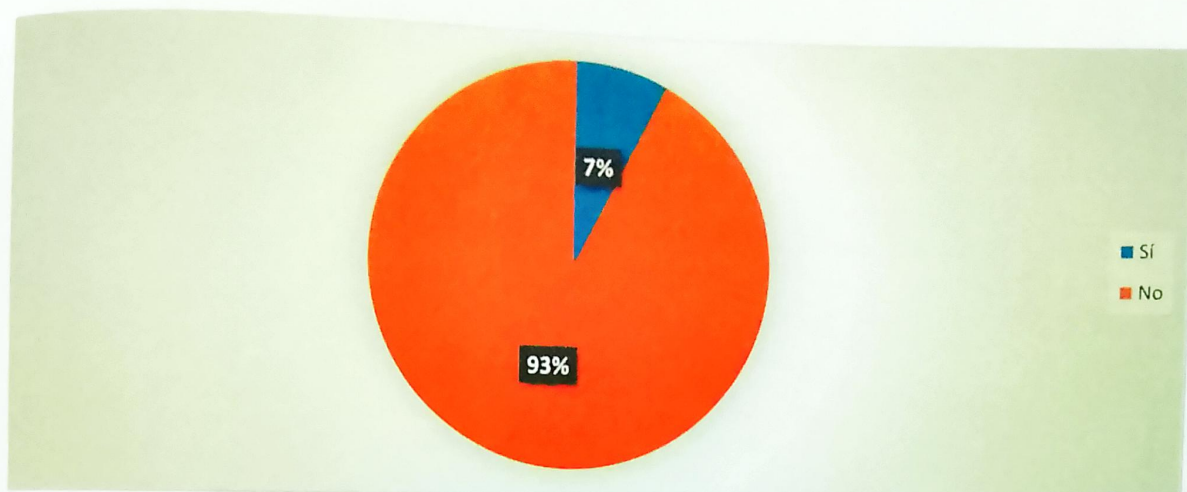
Fuente: Expediente clínico

Figura 16: Quiste tumor estrogénico en niños menores de 8 años diagnosticados con pubertad precoz atendidos en Hospital Bautista Hospital Monte España, Managua, noviembre 2022 marzo 2024.



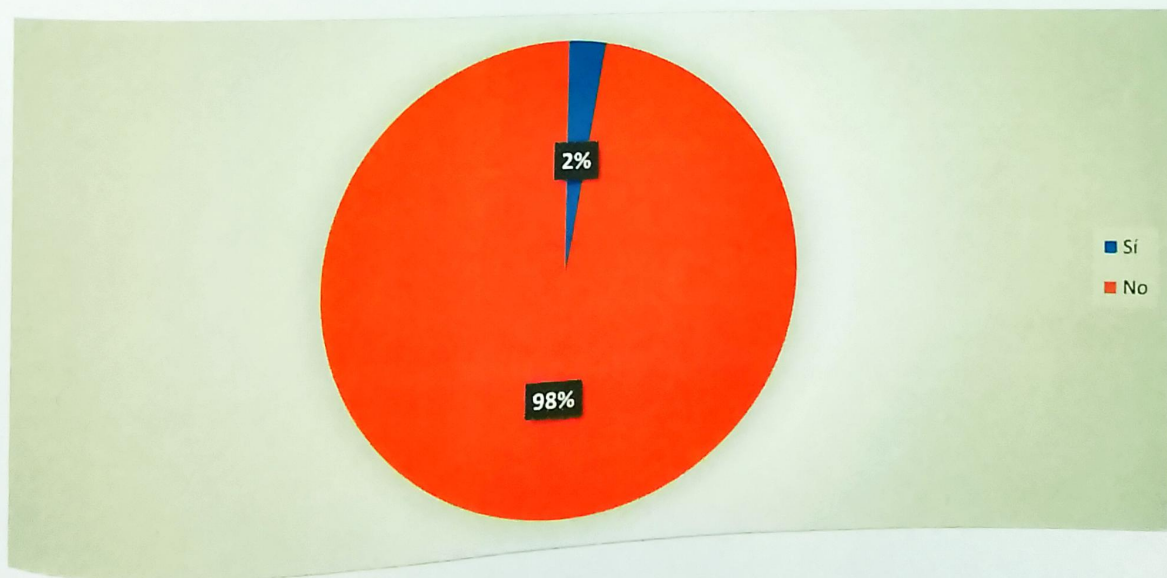
Fuente: Expediente clínico

Figura 17: Cardiopatías congénitas en niños menores de 8 años diagnosticados con pubertad precoz atendidos en Hospital Bautista Hospital Monte España, Managua, noviembre 2022 marzo 2024.



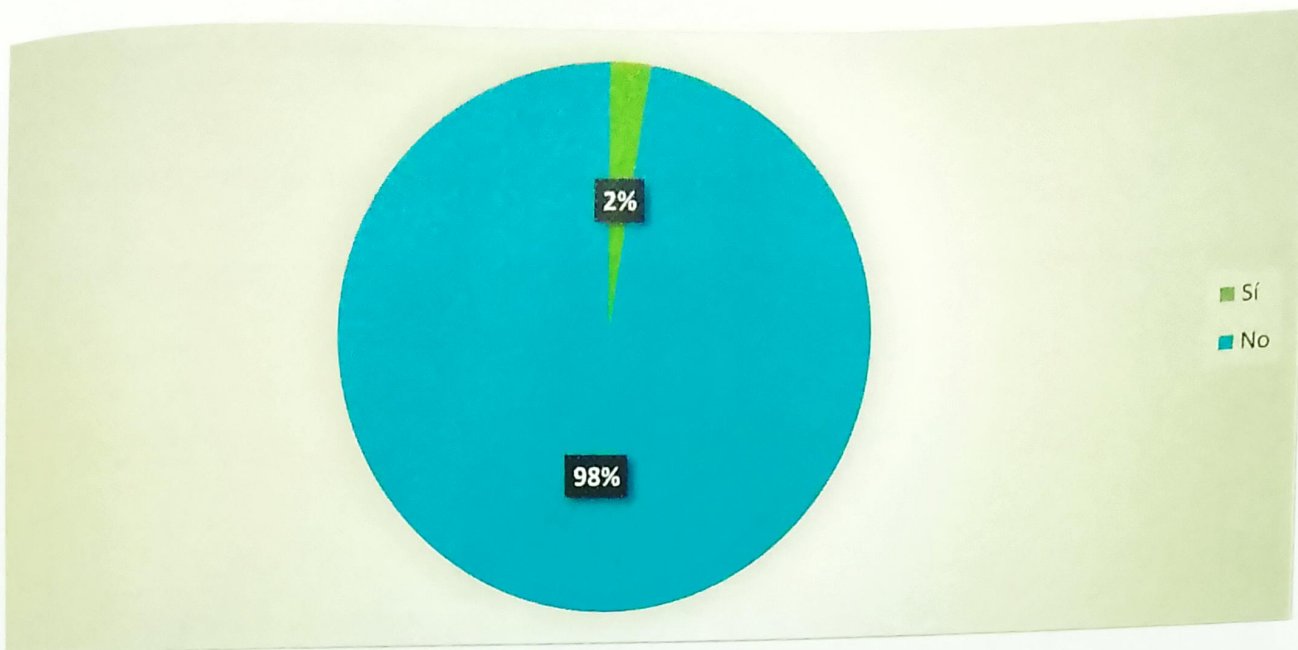
Fuente: Expediente clínico

Figura 18: Anomalías congénitas en niños menores de 8 años diagnosticados con pubertad precoz atendidos en Hospital Bautista Hospital Monte España, Managua, noviembre 2022 marzo 2024.



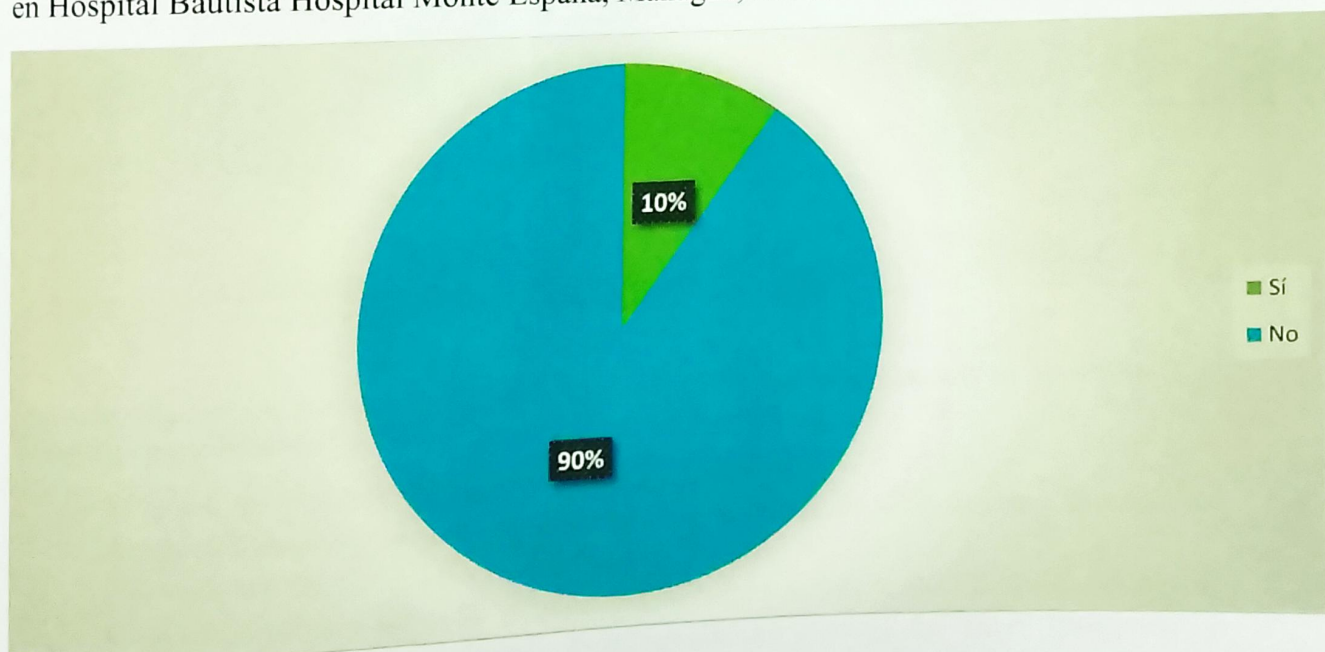
Fuente: Expediente clínico

Figura 19: Epilepsia en niños menores de 8 años diagnosticados con pubertad precoz atendidos en Hospital Bautista Hospital Monte España, Managua, noviembre 2022 marzo 2024.



Fuente: Expediente clínico

Figura 20: Asma en niños menores de 8 años diagnosticados con pubertad precoz atendidos en Hospital Bautista Hospital Monte España, Managua, noviembre 2022 marzo 2024.



Fuente: Expediente clínico

c) Anexo 3: Estadios de Tanner.

Anexo 3.1: Estadio de Tanner del desarrollo mamario en mujeres.



Figura de: Roede MJ, van Wieringen JC. Diagramas de crecimiento 1980: tercera encuesta nacional de los Países Bajos. Tijdschr Soc Gezondheids 1985.

1. **Etapa 1:** Prepuberal, sin tejido mamario palpable.
2. **Etapa 2:** Desarrollo de una yema mamaria, con elevación de la papila y aumento del diámetro areolar.
3. **Etapa 3:** Agrandamiento de la mama, sin separación del areolar contorno del pecho.
4. **Etapa 4:** La areola y la papila se proyectan por encima del seno, formando un montículo secundario.
5. **Etapa 5:** Recesión de la areola para adaptarse al contorno del seno; la papila se proyecta más allá del contorno de la areola y la mama.

Anexo 3.2: Estadios de Tanner vello púbico y genitales masculinos.



Figura de: Roede MJ, van Wieringen JC. Diagramas de crecimiento 1980.

Etapas del desarrollo del vello púbico en los hombres.

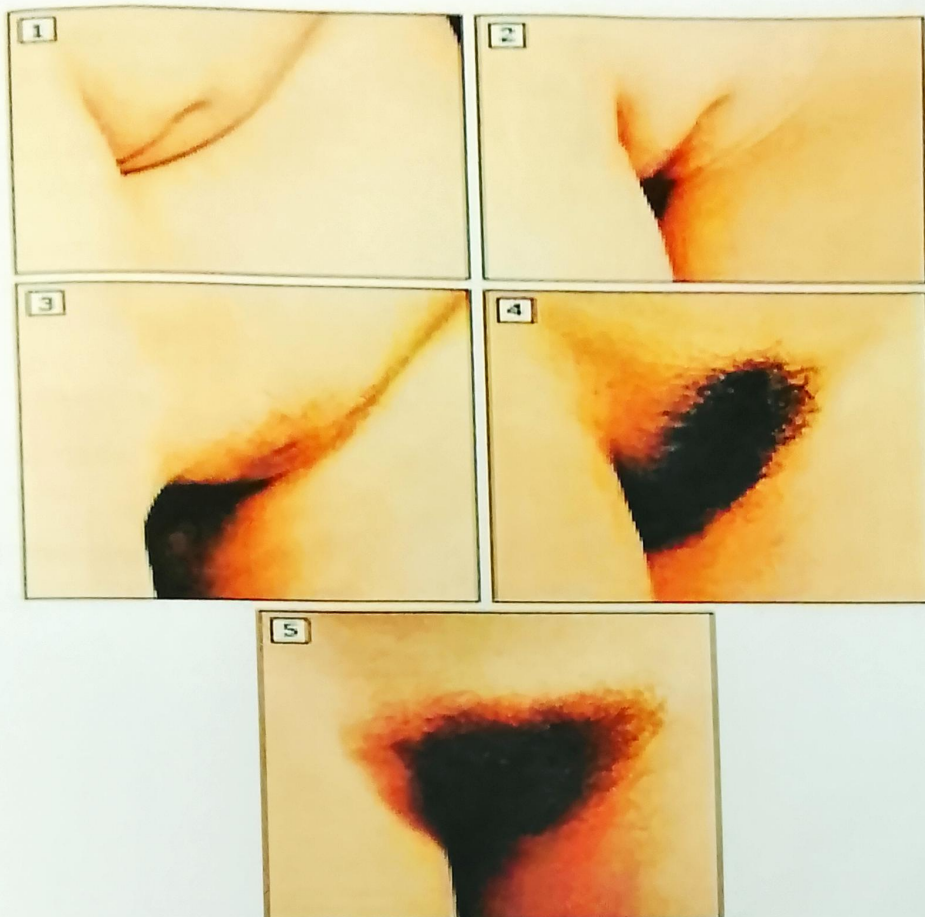
1. **Etapa 1:** Prepúber, sin vello púbico.
2. **Etapa 2:** Vello púbico escaso y liso a lo largo de la base del pene.
3. **Etapa 3:** El cabello es más oscuro, áspero y rizado y se extiende sobre el mitad del pubis.
4. **Etapa 4:** El cabello tiene apariencia de adulto pero no se extiende hasta muslos.
5. **Etapa 5:** El cabello tiene apariencia adulta y se extiende de muslo a muslo.

Etapas del desarrollo de los genitales externos en los machos:

1. **Etapa 1:** Prepuberal.
2. **Etapa 2:** Agrandamiento de los testículos y el escroto; la piel del escroto se enrojece y cambios de textura.
3. **Etapa 3:** Agrandamiento del pene (longitud al principio); mayor crecimiento de testículos.

6. **Etapa 4:** Aumento del tamaño del pene con crecimiento en anchura y desarrollo del glande; testículos y escroto más grandes y piel escrotal más oscuro.
7. **Etapa 5:** Genitales adultos.

Anexo 2.3: Estadios de Tanner vello púbico y genitales femeninos.



Etapas de desarrollo del vello púbico en las mujeres.

1. **Etapa 1:** Prepúber sin vello púbico.
2. **Etapa 2:** Cabello escaso y liso a lo largo de la vulva lateral.
3. **Etapa 3:** El cabello es más oscuro, áspero y rizado, y se extiende hasta la mitad pubis.
4. **Etapa 4:** El cabello tiene apariencia de adulto, pero no se extiende hasta el muslo.
5. **Etapa 5:** El cabello tiene apariencia adulta y se extiende de muslo a muslo.

d) **Anexo 4:** Consentimiento informado

Consentimiento Informado para la Recolección de Datos

Estudio sobre la Incidencia de Pubertad Precoz en el Hospital Bautista (noviembre 2022 - marzo 2023)

Procedencia: Fecha:

Yo, debidamente identificado/a con el número de cédula que aparece al pie de mi firma, actuando en mi propio nombre y en calidad de [cargo y rol del participante en el contexto de recolección de datos], acepto participar voluntariamente en el proceso de recolección de datos para el proyecto mencionado. Dicho proyecto está siendo llevado a cabo por las investigadoras Joseling Guadalupe Varela Morales y Victoria Cecilia Quijano López.

Me comprometo a responder las preguntas de manera honesta y a participar en las actividades relacionadas con el proceso. Autorizo que las entrevistas o sesiones de trabajo sean grabadas en video, audio o cualquier otro medio necesario para la adecuada recolección de datos, con el objetivo de obtener resultados confiables. Además, autorizo el uso de los datos obtenidos en la investigación para su sistematización y posterior publicación del resultado final.

Confirmo que los investigadores me han explicado previamente el objetivo y alcance de este proceso.

Firma: ----- Cédula de Ciudadanía: