

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

Síntesis de la evidencia (tablas): Guía de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la pubertad precoz

M. Fernanda Castilla-Peón^{1*}, Margarita Torres-Tamayo², Jessie N. Zurita-Cruz³, Blanca E. Aguilar-Herrera⁴, América L. Miranda-Lora¹, Aleida J. Rivera-Hernández⁴, Raúl Calzada-León⁵, Marco A. Morales-Pérez⁶, Miriam M. Padrón-Martínez⁵, María L. Ruiz-Reyes⁵, Leticia M. García-Morales¹, Consuelo Barrón-Urbe³, Sletza L. Arguinzoniz-Valenzuela⁵, Mayra C. Torres-Castañeda⁷, Lorena Lizárraga-Paulin⁷, Jorge A. Núñez-Hernández^{8,9}, Judith Cornejo-Barrera¹⁰, María T. Vidal-González¹¹, María R. Martínez-Alvarado², Elisa Nishimura-Meguro³, Luz E. Bravo-Ríos³, Eulalia P. Garrido-Magaña⁴, José A. Orozco-Morales¹, Patricia G. Medina-Bravo¹ y Ninel Coyote-Estrada³

¹Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México; ²Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México; ³Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México; ⁴Sociedad Mexicana de Endocrinología Pediátrica, Ciudad de México; ⁵Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México; ⁶Hospital General de Zona No. 18, Playa del Carmen, Quintana Roo; ⁷Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza, Ciudad de México; ⁸Hospital General Regional 220, Instituto Mexicano del Seguro Social, Estado de México; ⁹Instituto Materno Infantil del Estado de México, Toluca, Estado de México; ¹⁰Hospital Infantil de Tamaulipas, Ciudad Victoria, Tamaulipas; ¹¹Hospital del Niño y el Adolescente Morelense, Cuernavaca, Morelos. México

Tablas correspondientes al documento de Síntesis de la evidencia: Guía de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la pubertad precoz.**Tabla 1.** Efecto de los aGnRH para el tratamiento de la pubertad precoz en la talla adulta

Autores (año)	Sexo y edad de inicio de pubertad	Manifestaciones clínicas al inicio	Diseño de estudio	Grupo 1 (experimental)	Grupo 2 (comparativo)	Talla adulta grupo 1 (cm)			Talla adulta grupo 2 (cm)			Otros desenlaces	Calidad
						N	Media	DE	N	Media	DE		
Cassio, et al. (1999) ²	F 7.5-8.5 años	Desarrollo mamario entre los 7.5 y 8.5 años, EO adelantada y zVC ≥ 1.5, sin deficiencia de GH, sin HSC, sin enfermedades neurológicas, con RM de cráneo y USG pélvico normal	ECCA La intervención se asignó «alternativamente»	Triptorelina 3.75 mg IM c/4 semanas por 25 meses (12-40 meses)	Sin tratamiento	20	152.7	7.2	18	152.5	5.7	Talla en menarca Crecimiento posmenarca Diferencia TBF-TA	(+)
Kauli, et al. (1997) ³	F 8.3 ± 1.5 años (3.5-10.9)	PPC idiopática (signos antes de los 8 años, curso progresivo, aumento de VC y EO) Exclusión: RCIU y otras condiciones que afecten la talla Rechazaron tratamiento 28/102 Edad de inicio de las manifestaciones Grupo 1: 6.2 ± 1.5 años (1.2-7.5) Grupo 2: 6.6 ± 1 año (2-7.7) Edad de primera valoración Grupo 1: 7.4 ± 1.7 años (3-10.6) Grupo 2: 7.8 ± 1 año (6.5-9.7)	EC no aleatorizado Incluye un grupo que no aceptó tratamiento. Estos individuos se analizaron en dos subgrupos de acuerdo con el buen o mal pronóstico de talla final	Triptorelina 1.5-3 µg/kg/día SC o triptorelina 3 mg IM c/4 semanas por 3.2 ± 1.3 años (2-7.5)	Ciproterona 70-100 mg/m ² /día por 3.6 ± 1.6 años (2-7.7)	48	159.6	6.3	26	157.8	5.1	TA-Talla predicha TA-TBF (datos no desagregados por edad)	(+)
				Ciproterona	Sin tratamiento por elección	26	157.8	5.1	28	155.5	7.5		
				Triptorelina SC o triptorelina	Sin tratamiento por elección	48	159.6	6.3	28	155.5	7.5		
Savaş-Erdeve, et al. (2016) ⁴	F 8.7 ± 0.8 al inicio del tratamiento EO de grupo tratado < 10.5 años	Pubertad temprana: Tanner mamario ≥ II a los 7-8.5 años Descartadas causas secundarias	EC no aleatorizado Grupo control rechazaron el tratamiento Grupo de tratamiento con menos edad, menos talla, más adelanto puberal que el grupo control (Tanner III vs II). Talla blanco y pronóstico de talla similar	Leuprorelina 3.75 mg/28 días	Ninguno por elección	18	159	4.3	8	158.3	5.6		(-)
	EO del grupo tratado > 10.5 años			Leuprorelina 3.75 mg/28 días	Ninguno por elección	23	160	5.5	8	158.3	5.6	Descriptivos de antecedentes y características generales Delta EO y otros subrogados	
Lazar, et al. (2002) ⁵	F Pubertad temprana/rápidamente progresiva (8-9 años)	Transición de Tanner II a III en menos de 1.3 años, aceleración EO, LH estimulada < 7 UI/L, USG pélvico puberal. Exclusión: prematuridad, PEG, enfermedades crónicas, displasias, enfermedades del SNC, HSC, radioterapia, quimioterapia	No aleatorizado Comparación entre el grupo que aceptó vs. el grupo que no aceptó tratamiento	Triptorelina 3.75 mg/mes hasta 11-12 años, EO 12-12.5 años, VC 4 cm/años por 2-4 años	Ninguno	63	157.3	6.2	63	156.66	5.7	IMC final	(+)

aGnRH: agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas; DE: desviación estándar; EC: ensayo clínico; ECCA: ensayo clínico controlado aleatorizado; EO: edad ósea; F: femenino; GH: hormona de crecimiento; HSC: hiperplasia suprarrenal congénita; IM: intramuscular; IMC: índice de masa corporal; LH: hormona luteinizante; M: masculino; PEG: pequeño para la edad gestacional; PPC: pubertad precoz central; RCIU: retraso en el crecimiento intrauterino; RM: resonancia magnética de cráneo; SC: subcutáneo; SNC: sistema nervioso central; TA: talla adulta; TBF: talla blanco familiar; USG: ultrasonografía; VC: velocidad de crecimiento.

Correspondencia:

*M. Fernanda Castilla Peón
E-mail: fernandacastillapeon@gmail.com

Fecha de recepción: 24-03-2020
Fecha de aceptación: 28-03-2020
DOI: 10.24875/BMHIM.20000087

Disponible en internet: 23-06-2020
Bol Med Hosp Infant Mex. 2020;77Supl(1): Anexo E1-13
www.bmhim.com

1665-1146/© 2020 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Tabla 2. Tratamiento con aGnRH y porcentaje de éxito en la supresión de la pubertad

Autores (año)	Sexo y edad al inicio del tratamiento	Manifestaciones clínicas al inicio	Criterio diagnóstico de falla de supresión	Diseño del estudio	Grupo 1 (experimental)	Grupo 2 (comparativo)	N	Porcentaje de éxito grupo 1	N	Porcentaje de éxito grupo 2	Otros desenlaces	Calidad
Fuld, et al. (2011) ⁶	8.1 ± 1.9 años Niños (n = 5) Niñas (n = 49)	PP en niñas < 8 años y en niños < 9 años LH basal > 0.3 UI/l o estimulada > 5 UI/l. Se incluyeron cuatro de mayor edad Se eliminaron los que tuvieron LH estimulada > 6 UI/l en dos visitas	LH estimulada > 4 UI/l	ECCA Mezcla confusa de grupos	Leuporelina depósito 7.5 mg/mes	Leuporelina depósito 11.25 mg/3 meses	18	94	21	67	LH, FSH, E2 tras estímulo VC Progresión de EO, peso	(–)
					Leuporelina depósito 11.25 mg/3 meses	Leuporelina depósito 22.5 mg/3 meses	21	67	13	92		
Lee, et al. (2012) ⁷	F 5.1-11.2 años	PPC idiopática	Pico LH > 4 UI/l	ECCA	Leuporelina 11.25 mg/3 meses	Leuporelina 30 mg IM	42	79	42	95	Frecuencia de eventos adversos	(++)
Mericq, et al. (2009) ⁸	F 8.5 ± 1 año	LH > 6 U/l post 100 µg GnRH IV Tanner II antes de los 8 años	LH estimulada > 2 UI/l a los 3 meses de tratamiento	ECCA	Leuporelina 7.5 mg/mes	Leuporelina 11.25 mg/3 meses	5	60	4	50	Cambio de Tanner mamario Progresión de la EO Eventos adversos	(+))
					Leuporelina 11.25 mg/3 meses	Leuporelina 22.5 mg/3 meses	4	50	5	80		
Mostafa, et al. (2014) ⁹	F y M 1-11 años	Datos de PP antes de los 8 años en el sexo F y 9 años en el sexo M Adelanto de EO > 1 año, pico LH ≥ 8 UI/l Algunos nuevos y otros tratados previamente con aGnRH	LH > 4 UI/l	ECCA	Leuporelina 11.25 mg/3 meses	Leuporelina 30 mg/3 meses	24	86	24	97	Cambio de Tanner mamario Progresión de la EO Eventos adversos	(+)

aGnRH: agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina; E2: estradiol; ECCA: ensayo clínico controlado aleatorizado; EO: edad ósea; F: femenino; FSH: hormona estimulante del folículo; GnRH: hormona liberadora de gonadotropina; IM: intramuscular; LH: hormona luteinizante; M: masculino; PP: pubertad precoz; PPC: pubertad precoz central.

Tabla 3. Efectos a largo plazo del tratamiento con aGnRH: estudios observacionales

Autores (año)	Sexo y edad de inicio de tratamiento	Manifestaciones clínicas al inicio	Criterio de PPC	Diseño	Duración del seguimiento	Grupo 1 (tratado)	Grupo 2 (comparativo)	Talla final (cm) Grupo tratado			Talla final (cm) Grupo comparativo			Otros desenlaces	Calidad
								N	Media	DE	N	Media	DE		
Lazar, et al. (2015) ¹⁰	F 142 niñas de 8.3 ± 0.9 años (2.9-9.7)	PPC Tanner II antes de los 8 años, VC acelerada, EO > 1 año, pico LH > 5 UI/l y observación por 6 meses Exclusión: prematuridad o RCIU, displasia esquelética, enfermedad crónica, enfermedad de SNC, HSC, antecedente de radioterapia o quimioterapia, mala adherencia al tratamiento	Clínico y prueba de estimulación con GnRH	Casos y controles anidado en cohorte (PPC tratadas/ PPC no tratadas/ controles sin PPC) Pérdidas: 21% No hay datos de EO al inicio ni de razones para iniciar aGnRH	Meses de observación: Grupo A: 30.1 ± 3.2 Grupo B: 41.6 ± 4.5 Grupo C: 34.6 ± 5.8	Triptorelina 1.5-3 µg/kg/día, máximo 3.75 mg/mes hasta los 12-12.5 años de EO	Sin tratamiento	100	160	5.4	42	156.5	4.9	IMC, marcadores metabólicos, salud general en tercera-quinta décadas de la vida, fertilidad	(+)
							Controles sanas	100	160	5.4	283	163.8	6.5		
						PPC sin tratamiento	Controles sanas	42	157	4.9	130	163.2	6.3		
Lazar, et al. (2014) ¹¹	F 142 niñas de 8.3 ± 0.9 años (2.9-9.7)	PPC Tanner II antes de los 8 años, VC acelerada, EO > 1 año, pico LH > 5 UI/l y observación por 6 meses Exclusión: prematuridad o RCIU, displasia esquelética, enfermedad crónica, enfermedad de SNC, HSC, antecedente de radioterapia o quimioterapia, mala adherencia al tratamiento	Clínico y prueba de estimulación con GnRH	Cohorte retrolectiva Pérdidas: 17% Casos perdidos similares a los analizados	Meses de observación: Grupo A: 30.1 ± 3.2 Grupo B: 41.6 ± 4.5 Grupo C: 34.6 ± 5.8	Triptorelina 1.5-3 µg/kg/día, máximo 3.75 mg/mes hasta los 12-12.5 años de EO	Ciproterona 701-100 mg/m ² /día	135	SD	SD	18	SD	SD		(++)
							Sin tratamiento	135	SD	SD	61	SD	SD	Educación, estado marital, hiperandrogenismo, embarazo, fertilidad, adultos	
Alessandri, et al. (2012) ¹²	F más de 3 años de suspender aGnRH, 17-18 años aprox.	Datos clínicos de pubertad antes de los 8 años VC acelerada Recibieron tratamiento con GnRH al menos 3 años antes de participar en el estudio	Estimulación con GnRH (LH: basal > 0.6 UI/l > 6.9 UI/l RM normal)	Transversal	17-18 años	Tratamiento aGnRH	Controles sanas, pareadas	12	SD	SD	14	SD		Densidad mineral ósea y marcadores óseos, masa grasa, masa magra	(-)
Chiocca, et al. (2008) ¹³	F y M 8.3 ± 0.9 años	20 adolescentes que habían sido tratados por PPC idiopática antes de los 8 años (F) y los 9 años (M) Fueron evaluados en el momento de talla casi final	Prueba de GnRH (LH tras estímulo > 5 UI/l) RM hipotalámica/ hipofisaria normal	Descriptivo También compararon con datos poblacionales y otras con «controles sanos»	14.8 meses (1.6) VC < 0.5 cm/año EO > 14 F y 17 M	Triptorelina 3.75 mg/28 días por 1 año o más (2.7 ± 1 año de tratamiento)	Controles	Z IMC						LH, FSH, E2, ritmo menstrual, PRL, volumen. testicular, T2, inhibina B, SOP, glucosa, HOMA-IR, lípidos, composición corporal	(+)
								20	0.4	1	20	0.2	1		
Pasquino, et al. (2008) ¹⁴	8.4 ± 1.5 años	87 niñas con PPC tratadas con aGnRH por 4.2 ± 1.6 años y vigiladas por 9.9 ± 2.2 años después de terminado el tratamiento	LH estimulada > 7 UI/l + USG + clínica	Corte comparativa Niñas con PPC que habían rechazado tratamiento	16.1 ± 2.2 meses	Triptorelina 100-129 µg/kg/21-25 días + ciproterona al inicio		87	SD	SD	32	SD	SD	Antropométricas, peso, LH, FSH, densitometría, volumen ovárico, embarazo	(-)

aGnRH: agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina; DE: desviación estándar; E2: estradiol; EO: edad ósea; F: femenino; FSH: hormona estimulante del folículo; GnRH: hormona liberadora de gonadotropina; HOMA-IR: índice de resistencia a insulina; HSC: hiperplasia suprarrenal congénita; IMC: índice de masa corporal; LH: hormona luteinizante; M: masculino; PPC: pubertad precoz central; PRL: prolactina; RCIU: retraso en el crecimiento intrauterino; RM: resonancia magnética nuclear de cráneo; SD: sin datos; SNC: sistema nervioso central; SOP: síndrome de ovario poliquístico; T2: testosterona; VC: velocidad de crecimiento.

Tabla 4. Estudios que evalúan desenlaces psicosociales en sujetos con pubertad precoz

Autores (año)	País	Diseño	Objetivos	Hallazgos
Xhrouet-Heinrichs, et al. (1997) ¹⁵	Bélgica	20 niñas con antecedente de PPC, 15 idiopática y 5 secundaria a lesiones del SNC resueltas o controladas; 15 tratadas y 5 no tratadas (no aleatorizado) Cualitativo (entrevista semiestructurada) y cuestionarios estandarizados	Describir aspectos psicológicos de las niñas con PPC y sus familias al diagnóstico y 24 meses después	Los aspectos de la pubertad que preocupaban a padre, madre, endocrinólogo y pacientes frecuentemente fueron distintos El motivo de preocupación más frecuente en las niñas era la vergüenza por los cambios físicos perceptibles por sus pares (i.e., crecimiento mamario). Un motivo frecuente de preocupación en las madres era la llegada de la menstruación; a los endocrinólogos les preocupaba más la talla final. Padres, madres y pacientes expresaron temor por la sexualidad Al inicio de la PPC tuvieron puntajes altos en las escalas de retraimiento, ansiedad y depresión de la <i>Child Behavior Checklist</i> que tendían a mejorar a los 2 años
Kelly, et al. (2017) ¹⁶	Reino Unido	Cohorte desde la infancia	Asociación entre nivel socioeconómico, tipo étnico y PP Asociación de PP con obesidad Asociación de estrés psicosocial y PP	La pobreza en la infancia se asocia a pubertad temprana. Aunque disminuye la fuerza de la asociación, esta se mantiene si se ajusta por el IMC e indicadores de estrés psicosocial Pubertad más temprana en niñas con ascendencia india, y no hay cambios con ajuste para covariables Pubertad más temprana también en niñas de ascendencia de Pakistán, Bangladesh y raza negra; la asociación se atenúa al ajustar por covariables
Lee, et al. (2016) ¹⁷	Hong Kong	Cohorte (?) en niños de secundaria, aunque más bien parece transversal	Asociación entre pubertad temprana (Tanner +1 DE, autorreportada) y comportamientos de riesgo antes de los 20 años Asociación entre menarca temprana (< 10 años) y comportamientos de riesgo	Las niñas con pubertad temprana fuman más y tienen mayor actividad sexual Los comportamientos de riesgo no se asocian con la edad de la menarca No hay asociación entre pubertad temprana y consumo de alcohol En el análisis multivariado solo permanece la asociación entre actividad sexual y pubertad tardía como factor protector El riesgo de depresión es similar entre los grupos El comportamiento «problemático» es similar entre los grupos
Mensah, et al. (2013) ¹⁸	Australia	Cohorte desde los 4 hasta los 11 años	Asociación entre pubertad temprana (≤ 8-9 años) y el <i>Total Difficulties Score</i> y calidad de vida antes, durante y después de la pubertad	Los varones con pubertad temprana tenían mayor puntaje de <i>Total Difficulties Score</i> a los 4, 6, 8 y 10 años Niños y niñas con pubertad temprana tuvieron menos calidad de vida a los 4, 6, 8 y 10 años <i>Total Difficulties Score</i> y <i>QoL</i> se correlacionan a lo largo de las cuatro mediciones
Copeland, et al. (2010) ¹⁹	Reino Unido	Cohorte	Asociación entre pubertad temprana (Tanner IV < 12 años o menarca < 11 años) y desenlaces en la adolescencia (13-16 años) Asociación entre pubertad temprana y desenlaces en la edad adulta temprana (19-21 años)	En la adolescencia, las maduradoras tempranas tienen más infracciones autorreportadas (aunque no más criminalidad global), abuso o dependencia de alcohol, marihuana, drogas ilícitas, comportamientos de riesgo asociados a sustancias, problemas sociales con pares, fuga de casa, inicio de actividad sexual y trastornos psiquiátricos (depresión y conducta) entre los 13 y 16 años Las maduradoras tempranas tienen menos abuso/dependencia de drogas ilícitas a los 19-21 años que el resto de las adolescentes; tienen un mayor número de parejas sexuales en la vida y más frecuencia de depresión Si se analiza solo el grupo con «más problemas en la adolescencia», los resultados en la adultez son prácticamente iguales
Michaud, et al. (2006) ²⁰	Suiza	Transversal	Asociación entre pubertad percibida como temprana respecto a sus compañeros y desenlaces a los 16-20 años	Niñas con pubertad temprana fumaban con más frecuencia, mayor frecuencia de ser sexualmente activas, más victimizadas, con más síntomas funcionales e insatisfechas con su imagen corporal Pubertad temprana más frecuente en las ciudades y en los migrantes Niños con pubertad temprana tenían más desenlaces psicosociales adversos
Johansson y Ritzen (2005) ²¹	Suiza	Cohorte		A los 43 años, las adultas que tuvieron pubertad temprana son, en promedio, 3 cm más bajas y con un peso ligeramente mayor, pero su satisfacción global y su calidad de vida son iguales que las de aquellas que tuvieron pubertad normal
Baumann, et al. (2001) ²²	Alemania	Cohorte descriptivo y cualitativo F (?) (n = 19) Rechazaron participar 2/21 Edad de inicio de pubertad 4.5 ± 1.9 años (1.5-8.0) Todas tratadas con aGnRH Entrevistadas a los 18.1 ± 2.7 años (14.3-21.9)	Evaluar experiencia psicológica de la PP	Talla final 160.9 ± 6.7 cm (147-178 cm) Durante el tratamiento se presentaron sentimientos de inseguridad (63%), vergüenza (47%), retraimiento frecuente (21%), alta frecuencia de señalamientos sobre caracteres sexuales por sus pares (32%), temor de talla final baja (47%), satisfacción con la talla presente (74%) Alta puntuación en «problemas internalizados de comportamiento» (retraimiento, ansiedad/depresión y malestar físico) de la <i>Child Behavior Checklist</i> , más elevado que parámetros normativos. Sin diferencia en «problemas externalizados» (sociales, atención, criminalidad, agresividad). Sin diferencia en autoestima e imagen corporal con el <i>Questionnaire of Body Experience (FBeK)</i> La edad al inicio de la pubertad se asoció con el desajuste psicológico (a mayor edad de inicio, peor ajuste) La estatura adulta se asoció con el ajuste psicológico (a mayor estatura, mejor ajuste)
Schoevaart, et al. (1990) ²³	Países Bajos	Transversal, cualitativo (entrevista estructurada) a los 16-26 años (n = 34; 27 niñas y 7 niños) Tratamiento: 22 con ciproterona, 3 con medroxiprogesterona y 9 sin tratamiento	Evaluar aspectos psicológicos de la PP	No se encontró asociación entre el tratamiento y el bienestar en la edad adulta o la repercusión psicológica
Jackson y Ott (1990) ²⁴	Estados Unidos	Cuantitativo-cualitativo	Evaluar autoestima en niñas con PPC	El estudio cuantitativo no mostró diferencias en las escalas de autoestima El estudio cualitativo sugiere mayores niveles de ansiedad y de relación con amigos
Nacinovich, et al. (2016) ²⁵	Italia	Transversal Niños y niñas con PP y pubertad temprana (7-15 años)	Evaluar la calidad de las experiencias corporales y aspectos psicológicos en niñas y niños con PP y pubertad temprana	Más depresión en niñas con PP y pubertad temprana, e imagen corporal más negativa
Schoelwer, et al. (2017) ²⁶	Estados Unidos	Cohorte de un año con PP, pubertad temprana y adrenarca precoz Todos los casos de PPC tratadas con aGnRH <i>Childs Depression Inventory</i> , <i>Harter Pictorial Scale of Perceived Competence and Social Acceptance for Young Children</i> , <i>Child Behavior Checklist</i>	Evaluar si las características psicológicas de las niñas con variantes de pubertad temprana y de sus madres cambian en el tiempo y con el tratamiento para PPC	La percepción de autocompetencia baja con el tiempo y la percepción de la aceptación materna sube. En general, no hay diferencias con datos normativos, excepto para competencia física
Mul, et al. (2001) ²⁷	Países Bajos	ECA Pubertad temprana en niños adoptados (n = 30), aGnRH vs. aGnRH + GH con evaluaciones antes/después	Evaluar el efecto psicológico de la pubertad temprana y la talla baja y del tratamiento	En niños adoptados con pubertad temprana y pronóstico de estatura bajo, los problemas emocionales o de conducta, la autopercepción y el estrés son similares a los de la población general. El tratamiento con aGnRH con o sin GH no cambió el estado

aGnRH: agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas; DE: desviación estándar; ECA: ensayo clínico aleatorizado; F: femenino; GH: hormona de crecimiento; IMC: índice de masa corporal; PP: pubertad precoz; PPC: pubertad precoz central; QoL: *Quality of Life* (calidad de vida); SNC: sistema nervioso central.

Tabla 5. Ensayos clínicos que evaluaron el efecto de la hormona de crecimiento como cointervención a un aGnRH en la talla final

Autores (año)	Población	Criterios de inclusión	Diseño	Criterios para fin de tratamiento	Intervención	Comparativo	Grupo intervención (cm)			Grupo control (cm)			Diferencia (cm)	Otros desenlaces	Calidad
							N	Media	DE	N	Media	DE			
Mul, et al. (2005) ²⁸	F Grupo A: 9.7 ± 0.9 años Grupo B: 9.6 ± 0.9 años	Pubertad 7-10 años, menarca, EO < 12.5, pronóstico de talla final < p3, prueba de estimulación con GnRH positiva	ECCA Aunque aleatorizado, el grupo con GH tenía menor PAH (3-5 cm)	EO > 15 años o VC < 1 cm/ año	Triptorelina 3.75 mg/28 días + GH 1.33 mg/m ² por 3 años	Triptorelina 3.75 mg/28 días por 3 años	14	155	5.5	12	155	5.6	0	Delta talla final-PTF EO Niveles de IGF-1 e IGFBP3 Niveles de andrógenos	(+)
Pasquino, et al. (1999) ²⁹	F 10 pacientes con PPC	SD	Comparativo no aleatorizado	EC ≈ 14 años EO > 15 años VC < 1 cm/año	Triptorelina 100 µg/kg/21 días IM + GH 0.3 mg/kg/ semana, 6/7 días a la semana por 2-3 años	Triptorelina 100 µg/kg/21 días IM	10	160.6	1.3	10	155.1	1.9	5.5		(-)
Pucarelli, et al. (2003) ³⁰	F Grupo A: 8.3 ± 1.6 años Grupo B: 9 ± 0.8 años	Niñas PPC y VC < p25; sin mejoría en pronóstico de talla	Comparativo con quienes rechazaron tratamiento, no aleatorizado	EO > 13 y VC < 1 cm/año Grupo A: 16.1 ± 2.4 años Grupo B: 15.4 ± 1.7 años	Triptorelina 100 µg/kg c/21 días + GH 0.3 mg/kg/semana	Triptorelina 100 µg/kg/21 días	17	161.2	4.8	18	156.6	5.7	4.6	Eventos adversos en perfil de lípidos o glucemia	(-)
Tuvemo, et al. (2004) ³¹	F Menores de 9.5 años Grupo A: 8.4 ± 0.78 años Grupo B: 8.2 ± 0.83 años	Adoptadas de países en vías de desarrollo Tanner mamario II o III Tanner púbico ≥ 2 o VC ≥ 6 cm/año TSH normal	ECCA	No es claro	Buserelina 300 µg 6 veces/día + GH 0.033 µg/kg/día SC por 7 días a la semana Buserelina se dio como implante después del segundo año	Buserelina 300 µg 6 veces/día (<i>spray</i> nasal)	24	158.9	5.36	22	155.8	6.9	3.1	Z talla antes- después	(+)

aGnRH: agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas; DE: desviación estándar; EC: edad cronológica; ECCA: ensayo clínico controlado aleatorizado; EO: edad ósea; F: femenino; GH: hormona de crecimiento; IGF-1: factor de crecimiento similar a la insulina, tipo 1; IGFBP3: proteína ligadora de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 3; IM: intramuscular; PAH: predicción de talla adulta; PPC: pubertad precoz central; PTF: predicción de talla final; SC: subcutáneo; SD: sin datos; TSH: hormona estimulante de la tiroides; VC: velocidad de crecimiento.

Tabla 6. Estudios que evaluaron el efecto de intervenciones distintas a los aGnRH en la talla de sujetos con pubertad precoz central

Autores (año)	Población	Criterios de inclusión	Diseño	Intervención	Comparativo	Grupo intervención			Grupo control			Otros desenlaces	Calidad
						N	Media	DE	N	Media	DE		
Antoniuzzi, et al. (2003) ³²	F 48 niñas de 7.19 ± 0.96 años	Tanner mamario o púbico II; prueba GnRH positiva	ECCA	Triptorelina 3.75 mg/mes por 3.88 ± 1.3 años + calcio 1 g/día por 2.89 ± 0.59 años	Triptorelina 3.75 mg/mes por 4.08 ± 1.28 años	21	159.4	6.2	27	160.5	5.4	Densidad mineral ósea cerca de los 16 años	(++)
Abodovsky, et al. (1979) ³³	F 16 niñas de 12 meses a 9.5 años	Datos clínicos y de laboratorio	Descriptivo (no comparativo) Dosis y periodos de tratamiento variables	Acetato de medroxiprogesterona 150-300 mg/15-20 días por 5 meses a 6 años	Sin comparador	SD	SD	SD	SD	SD	SD	PTF: talla para EO, delta talla/ delta EO por año, cociente de desarrollo	(-)
Karamizadeh y Mohammadi, (2012) ³⁴	F 36 niñas Dos grupos: 106.7 ± 10.57 y 102.7 ± 13.7 meses de edad		ECCA (presentación en congreso)	aGnRH + vitamina A 6000 U/ semana y hierro 10 mg/día	aGnRH solo	19	SD	SD	17	SD	SD	zVC, zTalla, zPTF	(-)
Papadimitriou, et al. (2016) ³⁵	F 40 niñas de 7.5-9 años con desarrollo mamario	E2 ≥ 15 pg/ml, longitud uterina ≥ 35 mm, ovarios ≥ 3 cm³ zPTF < -1.5 DE que TBF, zPTF < -2 o 1.5 DE que TBF Prueba de estimulación con aGnRH	ECCA La z talla al inicio era menor en el grupo de intervención y con mayor PTF al inicio	Leuprorelina 0.3 mg/kg/mes SC/IM + anastrozol 1 mg/día	Leuprorelina 0.3 mg/kg/mes SC/IM	zPTF a los 24 meses de tratamiento						Talla, VC, delta EO, TBF-PTF, ganancia en PTF a los 6, 12, 18 y 24 meses	(+)
						10	1.05	0.9	11	1.45	0		
						Ganancia en zPAH a los 24 meses							
						10	1.21	0.45	11	0.31	0		
Roth, et al. (2005) ³⁶	F y M Niñas y niños de 4.3-10.2 años	Tanner mamario II antes de los 8 años Tanner genital II en niños (volumen testicular > 3 cm³) antes de los 9 años EO adelantada y prueba de GnRH positiva	ECCA	GnRH antagonista (3 dosis SC c/72 h) + aGnRH	aGnRH solo	6	SD	SD	4	SD	SD	Supresión de pico de LH urinaria y sérica	(+)

aGnRH: agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas; DE: desviación estándar; E2: estradiol; ECCA: ensayo clínico controlado aleatorizado; EO: edad ósea; F: femenino; IM: intramuscular; LH: hormona luteinizante; M: masculino; PTF: predicción de talla final; SC: subcutáneo; SD: sin datos; TBF: talla blanco familiar; VC: velocidad de crecimiento.

Tabla 7. Estudios de exactitud diagnóstica para pubertad precoz central: valores únicos de gonadotropinas u hormonas sexuales vs. prueba de estimulación con GnRH/aGnRH

Autores (año)	Población	Diseño	Objetivo	Prueba índice a evaluar	Estándar	Sen (%)	Esp (%)	VPP (%)	VPN (%)	Probabilidad preprueba (%)	Calidad
Binay, et al. (2014) ³⁷	Niñas con botón mamario antes de los 8 años Excluidos: casos de hiperestrogenemia por obesidad, McCune-Albright, HSC o antecedente de radioterapia de cráneo PP: n = 63; edad mediana (IIC): 8 (7-8.6) TP: n = 37; edad mediana (IIC): 7.4 (6.7-8)	Casos y controles Exclusiones inapropiadas, prueba índice es parte del estándar	Diagnóstico de PPC	FSH basal corte: 2.4 mUI/ml (ICMA, sen: 0.1 UI/I)	GnRH SC 100 µg/m ² IV, toma de muestras a los 0, 20, 40, 60 y 90 min LH/FSH máx. > 1 LH basal > 0.3 UI/I LH máx. ≥ 5 UI/I + botón mamario + adelanto EO > 1 año	68	86	89	61	63	3
				LH basal > 0.12 UI/I (ICMA, sen: 0.1 UI/I)		79	92	94	72	63	
				E2 > 21 pg/ml (ICMA, sen: 5 pg/ml)		66	65	76	53	63	
				LH/FSH basal > 0.08 UI/I		71	75	83	60	63	
Brito, et al. (1999) ³⁸	162 varones normales de 2-37 años Prepuberales: n = 60 Puberales: n = 102	Casos y controles (no es el espectro adecuado de la enfermedad)	Diagnóstico de PPC	LH basal < 0.6 UI/I (IFMA, sen: 0.6 UI/I)	Clínico (no es claro)	85	SD	SD	SD	63	3
				FSH (no reporta punto de corte) (IFMA, sen: 1 UI/I)		61	SD	SD	SD	63	
	Varones normales Tanner I (n = 60) Tanner II (n = 26)	Diagnóstico de PPC (Tanner II vs. Tanner I)	Testosterona basal 19 ng/dl (IFMA, sen: 14 ng/dl)	73	SD	SD	SD	30			
	Mujeres normales 2-37 años (n = 75)		LH basal < 0.6 UI/I	76	SD	SD	SD	75			
				FSH basal (no reporta punto de corte)	31	SD	SD	SD	75		
				E2 basal > 13.6 pg/ml (IFMA, sen: 13.6 pg/ml)	89	SD	SD	SD	75		
				LH basal 0.6 UI/I	71	100	100	62	54		
	Varones con «pubertad precoz» (n = 12) (no señalan criterios)			LH basal 0.6 UI/I	63	100	100	40	80		
	E2 > 13.6 pg/ml			63	SD	SD	SD	80			
	Estímulo de 100 µg GnRH IV (0, 15, 30, 45 y 60 min) Pico > 9.6 UI/I			92	SD	SD	SD	77			
	Pico LH > 6.9 UI/I			80	SD	SD	SD	76			
	Pico LH > 9.6 UI/I			100	100	100	100	58			
	Pico LH > 6.9 UI/I			92	100	100	76	80			
	Brito, et al. (2004) ³⁹	16 niñas con PPC en tratamiento con leuprorrelina 3.75 mg, clínicamente bien suprimidas	Casos y controles	Monitorización escape del bloqueo	LH 2 h tras leuprorrelina de depósito 3.75 mg (IFMA, sen: 0.6 UI/I)	Estímulo GnRH (100 µg IV) Muestras a los 0, 15, 30, 45 y 60 min Positivo: LH basal > 0.6 UI/I o pico LH ≥ 6.9 UI/I	100	100	100	100	11
12 niñas con PPC corroborada con LH estimulada		Diagnóstico de PPC		LH 2 h tras leuprorrelina de depósito 3.75 mg > 10 UI/I	100		SD	SD	SD	100	
Cavallo, et al. (1995) ⁴⁰	Niñas (n = 44) y varones (n = 7), 39 con PPC (20 PPC idiopática) y 13 con pubertad no central (telarca precoz y McCune Albright)	Casos y controles En algunos casos, más de una prueba por caso Prueba índice es parte del estándar No son claros los criterios para el estándar	Diagnóstico de PPC	LH 30 min tras estímulo con 100 µg GnRH > 15 UI/I (RIA, sen: 1.6 UI/I)	Curva completa más datos clínicos y de la evolución (no es claro)	92	81	92	50	71	3
				LH 45 min > 15 UI/I		94	87	95	86	71	
				LH 60 min > 15 UI/I		92	94	97	83	71	
				LH 90 min > 15 UI/I		95	81	92	87	71	
				LH/FSH 30 min > 1 (FSH por RIA, sen: 3.4 UI/I)		92	87	94	82	71	
	39 pruebas durante la supresión, solo 3 con escape del bloqueo	Monitorización de escape del bloqueo con aGnRH	LH 30, 45 o 60 min > 15 UI/I	92		SD	94	SD	71		
Choi, et al. (2007) ⁴¹	45 niñas con botón mamario antes de los 8 años. PPC: n = 26 PPC idiopática: n = 15	Casos y controles	Diagnóstico de PPC	LH 15 min > 9 UI/I (RIA, sen: 0.5 UI/I)	GnRH 60 µg/m ² IV con muestras a 15, 30, 45, 60, 90 y 120 min más datos clínicos (crecimiento mamario, VC acelerada, EO adelantada, pico LH > 9 UI/I, LH/FSH pico > 1, E2 máximo > 9 pg/ml)	88	89	92	85	58	2
				LH 30 min > 9 UI/I		100	79	87	100	58	
				LH 60 min > 9 UI/I		92	79	86	88	58	
				LH 90 min > 9 UI/I		81	95	95	78	58	
De Filippo, et al. (2013) ⁴²	Botón mamario antes de los 8 años (3.75-9 años) Exclusión de PPC secundaria y periférica	Casos y controles	Diagnóstico de pubertad progresiva (PPC) forma no progresiva	LH basal > 0.2 UI/I (ICMA, sen: 0.1 UI/I)	Estímulo GnRH pico LH ≥ 7 + EO adelantada o longitud de útero/volumen ovárico puberal + RM normal	71	77	75	73	50	2
Freire, et al. (2013) ⁴³	Niñas 4-8.5 años con telarca y VC > p90; adelanto EO > 1.5 años PPC: n = 33 TP: n = 13	Cohorte prolectiva Aleatorización de la secuencia de prueba índice y estándar	Diagnóstico de PPC	Triptorelina SC 0.1 mg/m LH 3 h (IFMA > 7 UI/I; sen: 0.05 UI/I)	GnRH 100 µg/m ² a los 0, 30 y 60 min Pico LH ≥ 6 UI/I + seguimiento hasta los 9 años	76	100	100	61	72	1
				LH 3 h (EQL > 8 UI/I; sen: 0.1 UI/I)		76	100	100	61	72	
				E2 24 h > 295 pmol (80 pg/I) (EQL, sen: 36.7 pmol)		79	100	100	65	72	
				LH 3 h (IFMA > 7 UI/I o E2 24 h > 80 pg/I)		94	100	100	87	72	
				LH 3 h (EQL > 8 UI/I o E2 24 h > 80 pg/I)		94	100	100	87	72	
Haber, et al. (1995) ⁴⁴	Grupos predefinidos: TP (n = 35), PP temprana (i.e: Tanner mamario II y III); Tanner púbico I (n = 8)	Casos y controles	Diagnóstico de PPC	E2 > 5 pg/ml (RIA, sen: 5 pg/ml)	El diagnóstico ya está predefinido, pero no son claros los criterios	50	65	25	85	19	3
Kandemir, et al. (2011) ⁴⁵	Niñas con desarrollo sexual antes de los 8 años y EO adelantada (314 pruebas en 263 niñas)	Casos y controles Prueba índice es parte del estándar	Diagnóstico de PPC	LH 40 min > 5 UI/I (ICMA, sen: 0.07 UI/I)	GnRH 100 µg Muestras a los 0, 20, 40, 60 y 90 min Pico LH > 5 UI/I	98	100	100	74	48	3
	Pacientes en tratamiento por pubertad precoz con leuprorrelina 3.75 mg/28 días Prueba a las 3 semanas posterior a la tercera dosis (n = 270)	Casos y controles Prueba índice es parte del estándar	Monitorización: escape del bloqueo	LH 20 min > 2 UI/I LH basal > 0.3 UI/I (ICMA, sen: 0.07 UI/I)	Prueba de estimulación con GnRH a las 3 semanas de la tercera dosis Pico LH > 2 UI/I = escape al bloqueo	100	100	100	100	13	
67						83				13	
Kim, et al. (2011) ⁴⁶	Niñas con datos de pubertad antes de los 8 años	Casos y controles Prueba índice es parte del estándar	Diagnóstico de PPC	LH 45 min ≥ 5 UI/I (ICMA, sen: 0.07 UI/I)	Estimulación con GnRH 100 µg IV y muestras a los 15, 30, 45, 60, 90 y 120 min LH máx ≥ 5 UI/I	98	100	100	95	77	3
Lee, et al. (2012) ⁴⁷	Botón mamario antes de los 8 años, adelanto de EO > 1 año, exclusión de causas secundarias de PP e hiperandrogenismo Solo se incluyeron niñas con Tanner II mamario	Casos y controles Exclusiones inapropiadas Prueba índice es parte del estándar	Diagnóstico de PPC	LH basal > 1.1 UI/I (ICMA, sen: 0.02 UI/I)	Estimulación con 100 µg GnRH IV y muestras a los 30, 45, 60 y 90 min LH máx > 5 UI/I	69	50	34	81	27	3
Lee, et al. (2016) ¹⁷	Inicio de pubertad antes de los 8 años (niñas) o 9 años (niños), en tratamiento con leuprorrelina 11.25 mg o 30 mg trimestral por ≥ 6 meses y LH > 4 UI/I al inicio del estudio (mismos sujetos que Lee, et al., 2012 ⁴⁷)	Casos y controles	Monitorizar: escape del bloqueo	LH basal < 0.6 UI/I (ICMA, sen: 0.02 UI/I)	20 µg/kg de peso de leuprorrelina SC a los 30 y 60 min, pico > 4 UI/I	70	80	66	99	98	2
				LH basal < 0.75 UI/I		60	85	75	99	98	
				LH basal < 1.0 UI/I		50	93	13	99	98	
				LH basal < 1.5 UI/I		20	98	17	98	98	
Neely, et al. (1995) ⁴⁸	Desarrollo mamario antes de los 8 años	Casos y controles Prueba índice es parte del estándar	Monitorizar: escape del bloqueo	LH basal > 0.1 UI/I (ICMA, sen: 0.02 UI/I)	GnRH, 20, 40 y 60 min LH ≥ 5 UI/I, progresión, adelanto EO > 1 año	83	100	96	92	53	3
Pasternak, et al. (2012) ⁴⁹	Niñas con sospecha de pubertad antes de los 8 años	Casos y controles Prueba índice es parte del estándar	Diagnóstico de PPC	LH basal > 0.1 UI/I (ICMA, sen: 0.05 UI/I)	Estimulación con GnRH 100 µg IV, LH máx. ≥ 5 UI/I	64	93	93	71	52	3
				FSH basal > 2.25 UI/I (ICMA, sen: 0.1 UI/I)		76	73	76	73	52	
				LH/FSH basal > 0.05 UI/I		71	87	86	73	52	
Supornsilchai, et al. (2003) ⁵⁰	Telarca antes de los 8 años (n = 51); Tanner II o III sin menarca Exclusión: PP periférica	Casos y controles Exclusiones inapropiadas	Diagnóstico de PPC (vs. telarca prematura)	LH/FSH basal ≥ 0.1 UI/I (IFMA, sen: SD)	GnRH test 100 µg IV, muestras a los 0 30, 60, 90 y 120 min LH máx. > 10 UI/I o pico LH/FSH > 1 UI/I	91	52	63	87	47	3
				LH/FSH basal ≥ 0.15 UI/I		87	70	72	86	47	
				LH/FSH basal ≥ 0.2 UI/I		79	85	83	82	47	
				LH/FSH ≥ 0.25 UI/I		71	85	81	77	47	
				LH/FSH ≥ 0.3 UI/I		62	85	79.	72	47	
Wacharasindhu, et al. (2000) ⁵¹	Tres grupos: 1) 9 niñas con botón mamario, EO = EC y VC normal 2) 10 niñas con botón mamario y EO adelantada 3) 8 niñas con botón mamario + otros datos de pubertad, como vello púbico o menarca Exclusión: tumores con USG, hCG y alfafetoproteína	Casos y controles PPC: n = 17 TP: n = 10	Diagnóstico de PPC	LH/FSH basal ≥ 0.2 UI/I (IFMA, sen: SD)	Curva de estimulación GnRH 100 µg Muestras de LH a los 0, 30, 60, 90 y 120 min y E2 a los 20 y 120 min LH máx. ≥ 10 UI/I (IFMA, sen: SD)	82	80	88	72	63	3
				LH/FSH pico ≥ 1.0 UI/I		88	90	94	82	63	
				LH/FSH 30 min ≥ 0.9 UI/I		100	80	89	100	63	

aGnRH: agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina; E2: estradiol; EC: edad cronológica; EO: edad ósea; EQL: electroquimioluminiscencia; Esp: especificidad; FSH: hormona estimulante del folículo; GnRH: hormona liberadora de gonadotropina; hCG: gonadotropina coriónica humana; ICMA: inmunquimioluminiscencia; IFMA: inmunofluorescencia; IIC: intervalo intercuartílico; IV: intravenoso; LH: hormona luteinizante; PP: pubertad precoz; PPC: pubertad precoz central; RIA: radioinmunoanálisis; RM: resonancia magnética nuclear de cráneo; SC: subcutánea; SD: sin datos; Sen: sensibilidad; TP: telarca prematura; USG: ultrasonido; VC: velocidad de crecimiento; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

Tabla 8. Estudios de exactitud diagnóstica para pubertad precoz central: prueba de estimulación con GnRH/aGnRH vs. evolución

Autor (año)	Población	Diseño	Objetivo	Prueba índice	Estándar	Sen (%)	Esp (%)	VPP (%)	VPN (%)	Probabilidad preprueba (%)	Calidad
Calcaterra, et al. (2009) ⁵²	60 niñas de 3-8 años con caracteres sexuales secundarios Sin manifestaciones neurológicas ni exposición a andrógenos Tanner II (n = 27), Tanner III (n = 30), Tanner IV (n = 3)	Cohorte prolectiva, casos consecutivos	PPC rápidamente progresiva (n = 25) vs. PP lentamente progresiva (n = 32)	Estimulación con GnRH, LH máx. ≥ 7 UI/l (ICMA, sen: SD)	Evolución tras seguimiento de al menos 6 meses y presentación de al menos uno de los siguientes: – Menarca – Pubarca – Aceleración de EO o VC > 2 DE (no son claras las definiciones)	88	100	100	91	44	2
			PPC rápidamente progresiva (n = 24) vs. PP lentamente progresiva (n=34).	E2 ≥ 50 pmol/l (ICMA, sens: SD).	58	79	67	73	41		
Carretto, et al. (2014) ⁵³	Niñas con Tanner ≥ II antes de los 8 años (7.15-7.38 años) sin otras enfermedades crónicas ni endocrinológicas Tanner II (n = 24), Tanner III (n = 4) Exclusión: si solo pubarca precoz aislada Eliminación: si no completaron 12 meses de seguimiento	Cohorte retrolectiva No indica cuántas se perdieron en el seguimiento	Pubertad progresiva (n = 28) vs. no progresiva (n = 33)	LH basal > 0.1 UI/l (ICMA, sen: 0.1 UI/l)	Evolución: crecimiento mamario, aceleración de VC, progresión de EO en los primeros 6 meses de seguimiento	71	94	91	79	46	3
				LH basal > 0.8 UI/l		46	100	100	69		
				LH 3 h tras estímulo con 0.5 mg leuprorelina SC acuoso > 5.5 UI/l		93	100	100	94		
				E2 basal > 12 pg/ml (ICMA, sen: 12 pg/ml)		64	88	82	74		
				E2 24 h tras estímulo > 79.6 mg/dl		75	97	95	82		
				LH/FSH basal > 0.23 UI/l (ICMA, sen: 0.1 UI/l)		53	97	94	71		
				LH/FSH tras estímulo > 0.24 UI/l		100	94	93	100		
Chen, et al. (2017) ⁵⁴	148 niñas de 5 a 8 años con Tanner II Exclusión: anomalías del SNC, obesidad, peso bajo o alto al nacer PPC idiopática: n = 83 (55 rápidamente progresiva y 28 lentamente progresiva) TP: n = 65 Controles Tanner I: n = 20 PPC idiopática: LH tras estímulo > 5 UI/l, RM normal	Cohorte prolectiva No se aclara qué grupos incluyeron en el análisis de sensibilidad y especificidad Se asume que solo al grupo de PP rápidamente progresiva (n = 55) y lentamente progresiva (n = 28)	Diagnóstico de PPC rápidamente progresiva (vs. PPC lentamente progresiva)	LH basal > 0.37 UI/l (ICMA, sen: 0.07 UI/l)	Dos o más criterios durante seguimiento por 6 meses: progresión de Tanner, progresión de EO más de 1/2 año, zVC ≥ 2	38	82	81	40	66	3
				LH máx. > 8.4 UI/l		31	93	89	41		
				LH/FSH basal > 0.62 UI/l		47	86	87	45		
Chin, et al. (2015) ⁵⁵	Niñas con botón mamario o vello púbico antes de los 7 años (caucásicas) o de los 6 años (afroamericanas) Exclusión: PP periférica o tratamiento por problemas puberales PPC: n = 20 No PPC: n = 15	Cohorte retrolectiva No se indica cuántos se perdieron Exclusiones inapropiadas	Diagnóstico PPC vs. otros (telarca o adrenarca prematura)	100 µg GnRH IV, incremento de E2 24 h tras estímulo 27.8% sobre E2 3 h (ICMA, sen: 15 pg/ml)	Revisión de datos por tres expertos a los 0, 6 y 12 meses (datos clínicos, laboratorios basales, EO, VC, USG, RM)	80	87	89	76	57	3
				LH 3 h tras estímulo > 5.06 UI/l (ICMA, sen: 0.05 UI/l)		75	87	88.5	72		
De Vries, et al. (2006) ⁵⁶	Niñas 4-8 años con Tanner mamario II o III Exclusión de enfermedades PP: n = 81 TP: n = 22	Cohorte	Diagnóstico PPC vs. TP	GnRH 100 µg IV, muestras 0, 30 y 60 min LH > 5 UI/l (ICMA, sen: SD).	Criterios clínicos y seguimiento, al menos, por 3 años	63	95	98	41	79	2
				Pico LH/pico FSH > 1 UI/l		36	100	100	30		
Haber, et al. (1995) ⁴⁴	Cuatro grupos predefinidos: TP (n = 55), PP temprana (n = 11) y avanzada (n = 9) y controles sanas (n = 101)	Casos y controles	Diagnóstico de PPC	Pico LH/FSH > 1 UI/l (FSH, ICMA, sen: 0.1 UI/l)	El diagnóstico ya está predefinido, pero los criterios no son claros	33	100	100	92	11	3
Harrington, et al. (2014) ⁵⁷	Niñas con botón mamario antes de los 8 años Exclusión: si solo pubarca 3 sujetos con hamartomas en SNC y 3 con otras condiciones de SNC	Cohorte retrolectiva	Diagnóstico PPC progresiva vs. no progresiva	GnRH 50-100 µg LH basal ≥ 0.3 UI/l (ICMA, sen: <0.1 UI/l)	Desarrollo mamario progresivo en los 6 meses siguientes a prueba GnRH	89	100	100	95	32	3
				LH 50 min > 5 UI/l		94	90	81	97		
Junqueira, et al. (2015) ⁵⁸	Niñas con caracteres sexuales antes de los 8 años Incluye pubarca aislada	Cohorte prolectiva No reporta pérdidas	Diagnóstico de PPC progresiva vs. no progresiva	Leuprorelina 500 µg SC LH 3 h tras estímulo > 4 UI/l (ICMA, sen: 0.05 UI/l)	Evaluación a los 6 meses: Tanner, EO, VC	73	83	81	76	50	3
				LH 3 h > 8.4 UI/l	No son muy claros los criterios	SD	100	SD	100		
				E2 24 h > 52.9 pg/ml (ICMA, sen: 8 pg/ml)		68	74	72	70		
Pasternak, et al. (2012) ⁴⁹	Niñas con sospecha de pubertad antes de los 8 años	Casos y controles El estándar no es claro: a las que tenían prueba de estimulación positiva les daban tratamiento (estándar influido por prueba índice)	Diagnóstico de PPC progresiva vs. no progresiva	GnRH 100 µg IV, muestras a los 15, 30, 45, y 60 min LH máx > 4.9 UI/l (ICMA, sen: 0.05 UI/l)	Juicio de experto a los 2 años	78	79	80	76	52	3
Poomthavorn, et al. (2009) ⁵⁹	101 niñas con desarrollo mamario antes de los 8 años	Casos y controles anidado en cohorte PPC idiopática: n = 55 TP: n = 46	Diagnóstico de PPC	Triptorelina 0.1 mg SC (0, 30, 60, 90 y 120 min) LH máx > 6 UI/l (ICMA, sen: 0.07 UI/l)	Poco claro: datos clínicos + USG (útero piriforme con endometrio engrosado, diámetro > 4 cm³, volumen ovario > 2 cm³), VC, EO	89	91	79	85	54	2
				LH basal > 0.1 UI/l		76	80	82	74		
Sathasivam, et al. (2010) ⁶⁰	39 niñas < 8 años con Tanner mamario II o III Exclusión: enfermedad orgánica Más 12 niñas con pubarca aislada y con prueba de estimulación con ACTH negativa	Cohorte retrolectiva Pérdidas al seguimiento: 9	Diagnóstico de PPC progresiva vs. no progresiva	Leuprorelina acuosa 20 µg/kg, muestras a los 0, 60 y 120 min, y E2 a las 24 h LH basal > 0.3 UI/l (ICMA, sen: 0.02 UI/l)	Evolución a los 6 meses	35	100	100	52	59	2
				LH máx ≥ 5 UI/l		78	100	100.	76		
				E2 basal ≥ 37 pmol/l (10 pg/ml) (RIA, sen: 3-5 ng/l; y TMS, sen: 1 ng/l)		39	100	100	53		
				E2 24 h ≥ 184 pmol/l (50 pg/ml)		84	100	100	82	58	
				LH > 0.3 UI/l E2 basal ≥ 37 pmol/l		48	100	100	57		
				Pico LH ≥ 5 UI/l o pico E2 ≥ 184 pmol/l		100	100	100	100		
Freire, et al. (2013) ⁴³	Niñas 4-8.5 años con telarca y VC > p90, adelanto EO > 1.5 años PPC: n = 33 TP: n = 13	Cohorte prolectiva Aleatorización de la secuencia de prueba índice y estándar	Diagnóstico de PPC	Triptorelina SC 0.1 mg/m², muestras a los 0 min, 3 h y 24 h LH 3 h (IFMA > 7 UI/l; sen: 0.05 UI/l)	GnRH 100 µg/m², muestras a los 0, 30 y 60 min LH máx ≥ 6 UI/l + seguimiento hasta los 9 años	76	100	100	61	72	1
				LH 3 h (EQL > 8 UI/l; sen: 0.1 UI/l)		76	100	100	61		
				E2 24 h > 295 pmol/l (80 pg/ml) (EQL, sen: 36.7 pm)		79	100	100	65		
				LH 3 h IFMA o E2 24 h		94	100	100	87		
				LH 3 h EQL o E2 24 h		94	100	100	87		
Zung, et al. (2014) ⁶¹	Niñas con sospecha de PP (n = 62); telarca a los 3-8 años Exclusión: enuresis, HSC, PP periférica, 15 niñas con LH > 10 UI/l que iniciaron aGnRH Al final se analizaron 47 niñas	Cohorte prolectiva Exclusiones inapropiadas	PPC rápidamente progresiva vs. lentamente progresiva	GnRH 50 µg/m² IV LH/FSH pico ≥ 0.24 UI/l (ICMA, sen: 0.07 UI/l; [LH] 0.3 UI/l [FSH])	Evolución en 6 meses: progresión de Tanner mamario, VC > 2 DE y avance EO/EC > 1 (PP rápidamente progresiva si dos o más criterios)	72	72	61	81	38	2

ACTH: hormona adrenocorticotropa; aGnRH: agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina; DE: desviación estándar; E2: estradiol; EC: edad cronológica; EO: edad ósea; EQL: electroquimioluminiscencia; Esp: especificidad; FSH: hormona estimulante del folículo; GnRH: hormona liberadora de gonadotropina; HSC: hiperplasia suprarrenal congénita; ICMA: inmunquimioluminiscencia; IFMA: inmunofluorescencia; IV: intravenoso; LH: hormona luteinizante; PP: pubertad precoz; PPC: pubertad precoz central; RIA: radioinmunoanálisis; RM: resonancia magnética de cráneo; SC: subcutáneo; SD: sin datos; Sen: sensibilidad; SNC: sistema nervioso central; TMS: espectrometría de masas en tándem; TP: telarca prematura; USG: ultrasonido; VC: velocidad de crecimiento; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

Tabla 9. Estudios de exactitud diagnóstica para pubertad precoz central: ultrasonido

Autor (año)	Población	Diseño	Objetivo	Prueba índice a evaluar	Estándar	Sen (%)	Esp (%)	VPP (%)	VPN (%)	Probabilidad preprueba (%)	Calidad
Badouraki, et al. (2008) ⁶²	Niñas con telarca/pubarca antes de los 8 años + niñas sanas Exclusión: anomalías en SNC, tumores productores de hormonas sexuales y HSC 0-6 años (n = 27)	Casos y controles Inclusión inapropiada de niñas sanas y exclusiones inapropiadas	PPC vs. pubarca o TP	USG Longitud de útero ≥ 3.185 cm	GnRH IV 2.5 µg/kg, muestras a los 0, 30 y 60 min LH máx. > 25 UI/l o LH máx./FSH máx. > 1 UI/l	86	92	75	957	26	3
				Volumen de útero ≥ 2.985 cm³		86	75	54	94		
				Volumen ovárico ≥ 0.603 cm³		86	75	54	947		
				Longitud de fondo/cuerpo uterino ≥ 1.05 cm		71	67	42	87		
	6-8 años (n = 35)			Longitud de útero ≥ 3.83 cm		82	91	SD	SD	SD	
				Volumen de útero ≥ 3.35 cm³		88	72	SD	SD	SD	
				Volumen ovárico ≥ 1.9 cm³		76	64	SD	SD	SD	
				Longitud de fondo/cuerpo uterino ≥ 1.05 cm		82	82	SD	SD	SD	
Battaglia, et al. (2002) ⁶³	29 niñas con desarrollo mamario y vello púbico antes de los 8 años Exclusión: diagnóstico que cursa con desarrollo sexual independiente de gonadotropinas, TP y pubarca prematura	Casos y controles PPC: n = 20 «Respuesta prepuberal»: n = 9	Diagnóstico de PPC	Doppler: índice de pulsatilidad de arterias uterinas < 2.5	100 µg GnRH IV (0, 30, 60 y 90 min) Positivo: LH basal > 0.3 UI/l o LH máx. > 15 UI/l o LH/FSH > 0.6 UI/l o LH máx.-basal > 7 UI/l	86	100	100	76	69	3
				Volumen uterino ≥ 4 cm³		78	90	94	65		
				Eco endometrial		56	80	0	26		
Battaglia, et al. (2003) ⁶⁴	29 niñas con desarrollo mamario y vello púbico antes de los 8 años Exclusión: diagnóstico que cursa con desarrollo sexual independiente de gonadotropinas, TP y pubarca prematura (siete sujetos repetidos de Batagglia, et al., 2002 ⁶³)	Casos y controles PPC: n = 20 «Respuesta prepuberal»: n = 9	Diagnóstico de PPC	Doppler: índice de pulsatilidad de arterias uterinas > 2.5	100 µg GnRH IV (0, 30, 60 y 90 min) Positivo: LH basal > 0.3 UI/l o LH máx. > 15 UI/l o LH/FSH > 0.6 UI/l o LH máx.-basal > 7 UI/l	94	96	88	98	25	3
				Volumen uterino ≥ 4 cm³		87	87	69	95		
				Eco endometrial		87	86	67	95		
Binay, et al. (2014) ³⁷	Niñas con botón mamario antes de los 8 años Exclusión (15/115): hiperestrogenemia por obesidad, McCune-Abright, HSC, antecedente de radioterapia de cráneo Edad de aparición de caracteres sexuales secundarios: 6.75 ± 1.5 años PPC: n = 63 TP: n = 37		Diagnóstico de PPC	Longitud uterina ≥ 30 mm	100 µg GnRH IV (0, 20, 40, 60 y 90 min) más botón mamario, adelanto EO > 1 año LH máx. ≥ 5 UI/l LH/FSH máx. > 1 UI/l o LH basal > 0.3 UI/l	93	87	94	89	63	3
				Volumen ovárico ≥ 1.3 cm³		72	90	92	65		
				Relación fondo/cérvix ≥ 0.98		92	87	92	86		
Calcaterra, et al. (2009) ⁵²	60 niñas de 3-8 años con desarrollo de caracteres sexuales secundarios Sin manifestaciones neurológicas ni exposición a andrógenos o estrógenos PP rápidamente progresiva: n = 25 PP lentamente progresiva: n = 35	Casos y controles	Diagnóstico de PP rápidamente progresiva	USG: volumen uterino ≥ 5 cm³	Evolución posterior, seguimiento ≥ 6 meses Rápidamente progresiva: menarca, pubarca, aceleración de VC o EO > 2 DE (no es claro)	52	80	65	70	42	2
				USG: eco endometrial		64	74	64	74		
				EO > 2 DE		72	74	67	79		
				USG mama > 0.85 cm³		66	62	56	71		
De Vries, et al. (2006) ⁵⁶	Tanner II o III entre los 4 y los 8 años de edad Exclusión de enfermedades	Cohorte	Diagnóstico de PPC vs. TP	Eco endometrial	GnRH 100 µg IV, muestras a los 0, 30 y 60 min LH máx. > 5 UI/l más criterios clínicos y seguimiento al menos por 3 años	57	100	100	41	79	2
				Diámetro transverso útero > 1.5 cm		68	100	100	44		
				Fondo > 0.8 cm		82	76	93	54		
				Longitud útero > 3.4 cm		89	89	97	68		
				Volumen uterino > 2 cm³		89	89	97	68		
				Circunferencia ovario > 4.5 cm		67	86	94	41		
Eksioglu, et al. (2013) ⁶⁵	0-8 años con precocidad sexual PPC: n = 51 Adrenarca precoz: n = 18 TP: n = 56	Casos y controles	Diagnóstico de PPC	USG: relación fondo/cérvix > 1	Datos clínicos + zEO > 2 + zVC > 2 + LH máx. tras estímulo > 5 UI/l	29	SD	SD	SD	41	3
				USG: eco endometrial		55	SD	SD	SD		
	8-10 años			USG: relación f ondo/cérvix > 1		36	SD	SD	SD		
Haber, et al. (1995) ⁴⁴	Cuatro grupos predefinidos: TP: n = 55 PP temprana: n = 11 PP avanzada: n = 9 Controles sanas: n = 101	Casos y controles	Diagnóstico de PPC	Volumen uterino > 1.8 cm³	No son claros los criterios	100	100	100	100	20	3
				Longitud. uterina > 36 mm		90	100	100	97		
				Volumen ovárico > 1.2 cm³		82	95	81	95		

DE: desviación estándar; EO: edad ósea; Esp: especificidad; FSH: hormona estimulante del folículo; GnRH: hormona liberadora de gonadotropina; HSC: hiperplasia suprarrenal congénita; IV: intravenoso; LH: hormona luteinizante; PP: pubertad precoz; PPC: pubertad precoz central; Sen: sensibilidad; SD: sin datos; SNC: sistema nervioso central; TP: telarca prematura; USG: ultrasonido; VC: velocidad de crecimiento; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

Tabla 10. Estudios de exactitud diagnóstica para pubertad precoz central: datos clínicos

Autor (año)	Población	Diseño	Objetivo	Prueba índice	Estándar	Sen (%)	Esp (%)	VPP (%)	VPN (%)	Probabilidad preprueba (%)	Calidad
De Vries, et al. (2006) ⁵⁶	Niñas de 4-8 años con Tanner mamario II o III Exclusión de enfermedades PP: n = 81 TP: n = 22	Cohorte	Diagnóstico de PPC vs. TP	Pubarca	GnRH 100 µg IV, muestras a los 0, 30 y 60 min LH máx. > 5 UI/l más criterios clínicos y seguimiento de al menos 3 años	100	100	100	100	79	2
Junqueira, et al. (2015) ⁵⁸	Niñas con caracteres sexuales antes de los 8 años; incluye pubarca aislada	Cohorte prolectiva No reporta pérdidas	Diagnóstico de PPC progresiva vs. PPC no progresiva	Telarca aislada	Evolución a 6 meses, criterios clínicos	SD	SD	37	SD	SD	3
				Pubarca aislada		SD	SD	50	SD	SD	
				Telarca y pubarca		SD	SD	72	SD	SD	
				Telarca con o sin pubarca		80.0	20	50	50	50	
				Pubarca con o sin telarca		63.3	63	63	63	63	
Zhu, et al. (2008) ⁶⁶	Telarca prematura aislada a quienes se descartó pubertad precoz Aceleración de VC con LH estimulada < 6.9 UI/l, IGF-1 prepuberal, volumen ovárico < 1 cm ³ y no quistes ováricos ≥ 4 mm en USG Exclusión: causas secundarias Edad: 7.1 ± 0.7 años (n = 151)	Cohorte	Conversión a PPC	No regresión de tejido mamario	Tamaño mamario con crecimiento Antes de los 8 años, progresión de desarrollo puberal y LH tras estímulo con aGnRH > 6.9 UI/l durante el seguimiento (ICMA, sen: SD)	55	76	37	87	21	3

aGnRH: agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina; GnRH: hormona liberadora de gonadotropina; ICMA: inmunoquimioluminiscencia; IGF-1: factor de crecimiento similar a la insulina, tipo 1; IV: intravenoso; LH: hormona luteinizante; PP: pubertad precoz; PPC: pubertad precoz central; SD: sin datos; Sen: sensibilidad; TP: telarca prematura; USG: ultrasonido; VC: velocidad de crecimiento; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

Tabla 11. Estudios de exactitud diagnóstica para pubertad precoz central: hormona antimulleriana e inhibina B

Autor (año)	Población	Diseño	Objetivo	Prueba índice a evaluar	Estándar	Sen (%)	Esp (%)	VPP (%)	VPN (%)	Probabilidad preprueba (%)	Calidad
Chen, et al. (2017) ⁵⁴	Niñas de 5-8 años de edad con sospecha de PP Exclusión: anomalías en SNC, obesidad, peso bajo o alto al nacer Se incluyeron 20 niñas sanas prepuberales y 83 niñas con PPC con pico de LH > 5 UI/l (n = 83)	Cohorte (no se aclara si en el análisis de ROC se incluyeron las 83 niñas con PPC o las 148 niñas con telarca y las 20 niñas normales)	Diagnóstico diferencial entre PP rápidamente progresiva, PP lentamente progresiva y TP	HAM > 2.69 pmol/l + INH C > 30.12 pg/ml (ELISA, sen: 0.08 ng/ml [HAM] / 2.6 pg/ml [INH])	PPC rápidamente progresiva Dos o más criterios durante 6 meses de seguimiento: progresión de Tanner, progresión de EO más de ½ año, zVC ≥ 2	80	89	94	69	66	3
De Filippo, et al. (2013) ⁴²	Botón mamario antes de los 8-9 años Exclusión: PPC secundaria y PP periférica y USG de mala calidad (n = 62)	Casos y controles Exclusiones inapropiadas	Diagnóstico de PPC progresiva vs. formas no progresivas	INH B > 20 pg/ml (ELISA, sen: 7 pg/ml)	Prueba de GnRH: LH máx. ≥ 7 UI/l + (EO adelantada o longitud del útero + volumen ovárico) + RM normal	60	89	84	69	50	3
				LH basal > 0.2 UI/l + INH B > 20 pg/ml (LH: ICMA, sen: 0.1 UI/l)		98	99	99	98		

ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay (ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas); EO: edad ósea; Esp: especificidad; GnRH: hormona liberadora de gonadotropina; HAM: hormona antimulleriana; ICMA: inmunoquimioluminiscencia; INH: inhibina; LH: hormona luteinizante; PP: pubertad precoz; PPC: pubertad precoz central; RM: resonancia magnética; ROC: *receiver operating characteristics*; Sen: sensibilidad; SNC: sistema nervioso central; TP: telarca prematura; VC: velocidad de crecimiento; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

Tabla 12. Estudios de exactitud diagnóstica para pubertad precoz central: hormona luteinizante en orina

Autor (año)	Población	Diseño	Objetivo	Prueba índice a evaluar	Estándar	Sen (%)	Esp (%)	VPP (%)	VPN (%)	Probabilidad preprueba (%)	Calidad
Kolby, et al. (2017) ⁶⁷	Niñas < 8 años con Tanner ≥ II (n = 25)	No se indica el punto de corte de la prueba índice	Diagnóstico de PPC	LH en primera orina de la mañana (no dice punto de corte) (IFMA, sen: 0.05 UI/l)	GnRH 100 µg IV LH 30 min > 5 UI/l	75	92	90	80	48	3
Zung, et al. (2014) ⁶¹	Niñas con sospecha de PPC (n = 62), telarca entre los 3 y los 8 años Se analizaron 47 sujetos Exclusión: enuresis, HSC, PP periférica, 15 niñas con LH > 10 UI/l que iniciaron aGnRH	Cohorte	Diagnóstico de PPC rápidamente progresiva o formas lentamente progresivas	LH en primera orina de la mañana ≥ 1.16 UI/l (ICMA, sen: 0.07 UI/l)	Evolución en 6 meses: progresión de Tanner mamario, VC > 2 DE y avance EO/EC > 1 Si dos o tres criterios, se consideró rápidamente progresiva	83	72	65	87	38	2

aGnRH: agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina; DE: desviación estándar; EC: edad cronológica; EO: edad ósea; Esp: especificidad; GnRH: hormona liberadora de gonadotropina; HSC: hiperplasia suprarrenal congénita; ICMA: inmunquimioluminiscencia; IFMA: inmunofluorescencia; IV: intravenoso; LH: hormona luteinizante; PP: pubertad precoz; PPC: pubertad precoz central; Sen: sensibilidad; VC: velocidad de crecimiento; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

Tabla 13. Estudios de exactitud diagnóstica para pubertad precoz central: otras pruebas

Autor (año)	Población	Diseño	Objetivo	Prueba índice	Estándar	Sen (%)	Esp (%)	VPP (%)	VPN (%)	Probabilidad preprueba (%)	Calidad
De Vries, et al. (2006) ⁵⁶	Niñas de 4-8 años con Tanner mamario II o III Exclusión de enfermedades PP: n = 81 TP: n = 22	Cohorte	Diagnóstico de PPC vs. TP	Androstenediona > 1 nmol/l (método: SD)	GnRH 100 µg IV (muestras a los 0, 30 y 60 min) LH máx. > 5 UI/l más criterios clínicos y seguimiento de al menos 3 años	59	76	90	33	79	2
				zEO > +1		73	81	93	45		
Haber, et al. (1995) ⁴⁴	Grupos predefinidos: TP: n = 19 PP temprana: n = 5	Casos y controles predefinidos Nada claro el método de referencia ni los números	Diagnóstico de PPC vs. TP	Citología vaginal (presencia de células superficiales)	GnRH 100 µg IV (muestras a los 0, 30 y 60 min) LH máx. > 5 UI/l más criterios clínicos y seguimiento de al menos 3 años	60	63	30	86	21	3

EO: edad ósea; Esp: especificidad; GnRH: hormona liberadora de gonadotropinas; LH: hormona luteinizante; PP: pubertad precoz; PPC: pubertad precoz central; Sen: sensibilidad; TP: telarca prematura; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.