

Diagnóstico de pubertad precoz: Guía de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la pubertad precoz

América L. Miranda-Lora¹, Margarita Torres-Tamayo², Jessie N. Zurita-Cruz³, Blanca E. Aguilar-Herrera⁴, Raúl Calzada-León⁵, Aleida J. Rivera-Hernández³, Marco A. Morales-Pérez⁶, Miriam M. Padrón-Martínez⁵, María L. Ruiz-Reyes⁵, Leticia M. García-Morales¹, Consuelo Barrón-Urbe⁴, Sletza L. Arguinzoniz-Valenzuela⁵, Mayra C. Torres-Castañeda⁷, Lorena Lizárraga-Paulín⁷, Jorge A. Núñez-Hernández^{8,9}, Judith Cornejo-Barrera¹⁰, María T. Vidal-González¹¹, María R. Martínez-Alvarado², Elisa Nishimura-Meguro⁴, Luz E. Bravo-Ríos⁴, Eulalia P. Garrido-Magaña³, José A. Orozco-Morales¹, Patricia G. Medina-Bravo¹, Ninel Coyote-Estrada⁴ y M. Fernanda Castilla-Peón^{1*}

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, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Ciudad de México; ⁴Sociedad Mexicana de Endocrinología Pediátrica; ⁵Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México; ⁶Hospital General de Zona No. 18, IMSS, Playa del Carmen, Quintana Roo; ⁷Hospital General, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, Ciudad de México; ⁸Hospital General Regional 220, IMSS, 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

Resumen

La Sociedad Mexicana de Endocrinología Pediátrica elaboró una guía de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la pubertad precoz. Este documento presenta recomendaciones relacionadas con el diagnóstico de pubertad precoz. La descripción detallada de la metodología para el desarrollo de esta guía y del sistema de gradación, así como la síntesis de la evidencia en la que se basa, pueden consultarse en este suplemento.

Palabras clave: Pubertad precoz. Diagnóstico. Hormona luteinizante. Hormonas esteroideas gonadales. Ultrasonido. Guía de práctica clínica.

Diagnosis of precocious puberty: clinical guideline for the diagnosis and treatment of precocious puberty

Abstract

The Mexican Society of Pediatric Endocrinology developed a clinical practice guide for the diagnosis and treatment of precocious puberty. This document presents recommendations related to the diagnosis of precocious puberty. The detailed description of the methodology for the development of this guide and the grading system, as well as the synthesis of the evidence on which it is based can be accessed in this same supplement.

Key words: Precocious puberty. Diagnosis. Luteinizing hormone. Gonadal steroid hormones. Ultrasonography. Clinical practice guideline.

Correspondencia:

*M. Fernanda Castilla-Peón

E-mail: fernandacastillapeon@gmail.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/>).

Fecha de recepción: 24-03-2020

Fecha de aceptación: 28-03-2020

DOI: 10.24875/BMHIM.20000075

Disponible en internet: 23-06-2020

Bol Med Hosp Infant Mex. 2020;77(Supl 1):7-14

www.bmhim.com

La calidad de la evidencia de las recomendaciones acerca del diagnóstico se expresa con números romanos, de acuerdo con el Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM)¹.

Recomendación 1.1. Se recomienda considerar la realización de estudios complementarios para el diagnóstico de pubertad precoz central en pacientes que inician con desarrollo de caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en niñas (telarca) y antes de los 9 años en niños (volumen testicular $\geq 4 \text{ cm}^3$).
(Recomendación condicional | Nivel de evidencia: II OCEBM.)

Evidencia

El inicio de caracteres sexuales secundarios de forma prematura puede o no progresar a pubertad precoz central (PPC). Se ha descrito que del 21 al 64% de las niñas que inician con el desarrollo del botón mamario antes de los 8 años de edad presentan una telarca aislada y no evolucionan a PPC^{2,3}. Junqueira, et al.³ reportaron una probabilidad del 36% de progresión de telarca aislada hacia PPC, del 50% de pubarca prematura y del 72.2% de la combinación de ambas características. Otros hallazgos clínicos asociados a la PPC pueden ser la aceleración de la velocidad de crecimiento, la progresión de más de un estadio de Tanner en 6 meses o la no regresión de caracteres sexuales secundarios⁴. Con relación a esto, se ha descrito que la no regresión del tejido mamario presenta una sensibilidad (Sen) del 54.8%, una especificidad (Esp) del 75.8%, un valor predictivo positivo (VPP) del 37% y un valor predictivo negativo (VPN) del 87% para identificar la progresión de la pubertad⁵.

Considerando lo anterior, los criterios clínicos pueden no ser suficientes para establecer la presencia de PPC, por lo que se requieren estudios complementarios que ayuden a identificar las formas progresivas de pubertad en niñas con inicio de telarca antes de los 8 años y en niños con incremento del volumen testicular ($\geq 4 \text{ cm}^3$) antes de los 9 años.

Recomendación 1.2. Se recomienda evaluar la maduración esquelética como parte del abordaje inicial de los pacientes con sospecha de pubertad precoz central.
(Recomendación fuerte | Nivel de evidencia: II OCEBM.)

Evidencia

La evolución natural de la PPC involucra una aceleración inicial del crecimiento, pero con una disminución en la predicción de la estatura adulta que puede llegar a ser menor que la talla familiar esperada⁶. Lo anterior se relaciona con la maduración esquelética, por lo que uno de los hallazgos comunes en la pubertad precoz (PP) es el adelanto en la edad ósea (EO) con respecto a la edad cronológica (EC). Xu, et al.⁷ propusieron un punto de corte de 19.5 meses de diferencia entre la EO y la EC como predictor de PP (Sen 70%, Esp 67% y falsos positivos 53%). Calcaterra, et al.⁸ identificaron que una EO > 2 desviaciones estándar muestra una Sen del 72%, una Esp del 74.3%, un VPP del 67% y un VPN del 79% para identificar una PPC rápidamente progresiva en niñas. De Vries, et al.² identificaron que un puntaje Z de EO > 1 presenta una Sen del 73%, una Esp del 81%, un VPP del 93.4% y un VPN del 47.3% para diferenciar entre PPC y telarca prematura.

De acuerdo con lo anterior, a pesar de que el adelanto en la EO no es un criterio suficiente para identificar la PPC, es un indicador que facilita el diagnóstico y debe formar parte del abordaje inicial de estos pacientes, lo que además repercutirá en el seguimiento y la evaluación de la respuesta al tratamiento.

Recomendación 1.3. Se sugiere documentar la activación del eje hipotálamo-hipófisis-gónada para confirmar el diagnóstico de pubertad precoz central mediante la determinación de la hormona luteinizante (LH) en sangre. Un valor de LH $\geq 0.3 \text{ UI/l}$ determinado por inmunoquimioluminiscencia puede ser considerado como punto de corte adecuado para el diagnóstico de pubertad precoz central.
(Recomendación condicional | Nivel de evidencia: II OCEBM.)

Evidencia

Debido a que la aparición de caracteres sexuales secundarios de forma prematura puede no progresar hacia PPC, se requiere documentar la activación del eje hipotálamo-hipófisis-gónada para la confirmación diagnóstica. Los estudios señalan que el incremento en los valores basales de hormona luteinizante (LH) aumenta la probabilidad de progresión hacia PPC. Derivado de lo anterior, se ha establecido que la determinación de la LH en una muestra aleatoria mediante ensayos ultrasensibles permite confirmar el diagnóstico

Tabla 1. Estudios que evalúan el rendimiento diagnóstico de los valores basales de hormona luteinizante

Punto de corte (UI/l)	Método analítico	Sen (%)	Esp (%)	VPP (%)	VPN (%)	Referencia
0.1	ICMA	92	88	90	90	Neely, et al., 1995 ¹⁰
> 0.3		79	100	100	80	
0.6 (niños)	IFMA	71	100	100	75	Brito, et al., 1999 ¹³
0.6 (niñas)	ICMA	63	100	100	41	
> 0.83	ICMA	93	100	ND	ND	Houk, et al., 2009 ¹¹
> 0.1	ICMA	76	80	82	74	Poomthavorn, et al., 2009 ¹⁴
> 0.3	ICMA	35	100	100	52	Sathasivam, et al., 2010 ¹⁵
> 1.1	ICMA	69	51	34	82	Lee, et al., 2012 ¹⁶
> 0.1	ICMA	64	96	93	71	Pasternak, et al., 2012 ¹⁷
> 0.2	ICMA	71	77	76	73	De Filippo, et al., 2013 ¹⁸
> 0.2	ICMA	89	100	100	95	Harrington, et al., 2014 ¹²
> 0.1	ICMA	71	94	91	80	Carreto, et al., 2014 ⁹
> 0.8	ICMA	46	100	100	69	
> 0.132	ICMA	65	53	ND	ND	Chin, et al., 2015 ¹⁹
> 0.37	ICMA	38	82	81	40	Chen, et al., 2017 ²⁰

Esp: especificidad; ICMA: inmunoquimioluminiscencia; IFMA: inmunofluorescencia; ND: no definido; Sen: sensibilidad; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

de PPC y es considerado el mejor parámetro bioquímico para este propósito⁹⁻¹¹.

Diversos estudios han evaluado el rendimiento diagnóstico de los valores basales de LH, planteándose distintos puntos de corte (Tabla 1)⁹⁻²⁰. Algunos autores han propuesto valores bajos de LH para disminuir los falsos negativos (LH > 0.2 UI/L, Sen 91% y Esp 100%)¹², mientras que otros han señalado que puede existir una superposición entre estadios prepuberales y puberales, con valores entre 0.3 y 0.83 UI/l¹¹. Sin embargo, un valor de LH > 0.3 UI/l puede ser considerado un punto de corte adecuado para establecer el diagnóstico de PP en conjunto con la presencia de datos clínicos. Se debe tener precaución en utilizar este criterio diagnóstico en niños menores de 2 años debido a que las concentraciones de LH son mayores durante la etapa de minipubertad, y pueden dar un falso diagnóstico de PPC^{21,22}.

Se ha propuesto que la medición de la LH en la primera orina de la mañana puede mostrar una Sen del 75-83% y una Esp del 72-92.3% para identificar formas progresivas de PP^{23,24}. Si bien podría considerarse una prueba menos invasiva que las determinaciones en sangre, la información sobre su utilidad es escasa y no

existe experiencia suficiente en la estandarización de la técnica. Debido a lo anterior, la documentación de la activación del eje hipotálamo-hipófisis-gónada mediante la medición de la LH debe realizarse en muestras de sangre.

Recomendación 1.4. Se recomienda considerar las determinaciones basales de estradiol o testosterona en rangos puberales, así como la relación LH/FSH > 0.6, como pruebas complementarias para el diagnóstico de pubertad precoz central, aunque no imprescindibles.
(Recomendación condicional | Nivel de evidencia: III OCEBM.)

Evidencia

Se ha reportado que los valores basales de hormona estimulante del foliculo (FSH) > 2.4 UI/l muestran una Sen del 68.3-76% y una Esp del 86.4-94.7% para identificar la PPC^{17,25}. En lo que respecta a la determinación basal de estradiol, se ha identificado que los valores que superan 10-21 pg/ml poseen una Sen del 39.1-66% y una Esp del 64.8-100% para la detección de PP en

las niñas^{9,13,15,25}, mientras que los valores de testosterona ≥ 19 ng/dl muestran una Sen del 73.1% en los niños¹³. En lo que respecta a la relación LH/FSH, se ha descrito que valores $> 0.05-0.62$ tienen una Sen del 47-91% y una Esp del 52-97% para identificar la PPC^{9,17,20,25-27}.

De acuerdo con estos estudios, los valores basales de FSH y de estradiol/testosterona, así como la relación LH/FSH, pueden permitir la detección de PPC. Sin embargo, su rendimiento es menor que el de la determinación basal de LH.

Recomendación 1.5. Se recomienda realizar la prueba de estimulación con un análogo de la GnRH en los casos de sospecha de pubertad precoz central cuando las determinaciones basales de LH sean < 0.3 UI/l y se considere la opción de supresión farmacológica. (Recomendación condicional | Nivel de evidencia: II OCEBM.)

Evidencia

Los valores bajos de LH, así como la determinación basal de otros parámetros bioquímicos (FSH, estradiol/testosterona), no muestran una Sen óptima que permita excluir el diagnóstico de PPC (recomendaciones 2.3 y 2.4)^{9-20,25-27}. Si bien no se recomienda realizar sistemáticamente la prueba de estimulación con un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina a (GnRH) en el abordaje inicial, se debe considerar su determinación en aquellos casos de sospecha de PPC cuyas determinaciones basales de LH no sean diagnósticas (< 0.3 UI/l) y se requiera confirmar la presencia de PPC, principalmente en pacientes en quienes se considere la opción de supresión con aGnRH.

Se han descrito distintas pruebas de estímulo con aGnRH con el propósito de documentar la activación del eje hipotálamo-hipófisis-gónada, las cuales varían en el tipo de aGnRH utilizado (leuprorelina o triptorelina) y en la dosis. Las pruebas consisten en la determinación de LH, FSH y estradiol/testosterona tras un estímulo con un aGnRH acuoso. La determinación de la LH se considera el principal parámetro bioquímico para la evaluación de la prueba, aunque no existe un consenso con relación al tiempo de medición (de 1 a 3 h después del estímulo). Adicionalmente, existen variaciones en el tipo de ensayo utilizado para la determinación hormonal, como inmunoquimioluminiscencia o electroquimioluminiscencia. Una de las pruebas más descritas es el estímulo con un aGnRH acuoso (100

μ g) y determinación de la LH entre 30 y 60 minutos después del estímulo^{2,13,14,28-30}.

Recomendación 1.6. Se recomienda considerar unos valores de LH > 5 UI/l en las 1-3 horas posteriores al estímulo con un análogo acuoso de la GnRH como criterio diagnóstico para identificar pacientes con pubertad precoz central. (Recomendación condicional | Nivel de evidencia: II OCEBM.)

Evidencia

No existe un consenso en la literatura sobre el punto de corte óptimo de la LH en la prueba de estimulación con un aGnRH. Lo anterior se debe a las diferencias en el tipo de estímulo, los tiempos de la toma de muestras y el ensayo utilizado. Sin embargo, un punto de corte > 5 UI/l tras 1-3 horas del estímulo con un aGnRH puede ser considerado adecuado para establecer el diagnóstico de PPC, debido su rendimiento diagnóstico y la consistencia entre los estudios (Tabla 2)^{2,3,8,9,12-17,19,28-32}.

Se ha propuesto el uso de análogos de depósito para evaluar la activación del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal, pero la evidencia es débil. En 2004, Brito, et al.³³ determinaron la LH a las 2 horas de la primera aplicación de 3.75 mg de acetato de leuprorelina en 12 niñas, en quienes previamente se corroboró el diagnóstico de PPC mediante la prueba de estimulación con aGnRH acuoso. El estudio reportó una Sen del 100% para valores de LH > 10 UI/L a las 2 horas; sin embargo, la metodología del estudio no permitió evaluar otros parámetros del rendimiento diagnóstico. Se requiere mayor evidencia para poder hacer una recomendación del uso de análogos de depósito en la prueba de estimulación, así como evaluar las repercusiones en pacientes en quienes no se corrobore el diagnóstico.

Recomendación 1.7. Se recomienda considerar la medición del estradiol en las niñas a las 24 horas de la prueba de estimulación con un análogo de la GnRH. Un punto de corte de estradiol > 50 pg/ml puede ser considerado como un criterio diagnóstico adecuado para pubertad precoz central. No se cuenta con evidencia para la determinación de testosterona tras el estímulo en los varones. (Recomendación condicional | Nivel de evidencia: III OCEBM.)

Tabla 2. Estudios que evalúan el rendimiento diagnóstico de la prueba de estimulación con análogos de la hormona liberadora de gonadotropina

Estímulo	Tiempo de medición de pico de LH (min)	Punto de corte (UI/l)	Sen (%)	Esp (%)	VPP (%)	VPN (%)	Referencia
100 µg GnRH	30, 45, 60, 90	15	92-95	81-94	92-97	50-86	Cavallo, et al., 1995 ²⁸
100 µg GnRH	Pico 15, 30, 45, 50	9.6 (niños)	100	100	100	100	Brito, et al., 1999 ¹³
		6.9 (niñas)	92	100	100	77	
100 µg GnRH	Pico 0, 30, 50	> 5	63	96	98	41	de Vries, et al., 2006 ²
60 µg/m ² GnRH	15	> 9	89	90	92	85	Choi, et al., 2007 ³¹
	30		100	79	87	100	
	60		92	79	86	88	
	90		81	95	95	78	
GnRH?	ND	7	88	100	100	91	Calcaterra, et al., 2009 ⁸
Triptorelina 0.1 mg	60	> 6	89	91	79	85	Poomthavorn, et al., 2009 ¹⁴
Leuprorelina acuosa 20 µg/kg	Pico 60 y 120	> 5	78	100	100	76	Sathasivam, et al., 2010 ¹⁵
100 µg GnRH	40	> 5	98	100	100	74	Kandemir, et al., 2011 ²⁹
100 µg GnRH	45	> 5	98	100	100	95	Kim, et al., 2011 ³⁰
GnRH	ND	> 4.9	78	79	80	77	Pasternak, et al., 2012 ¹⁷
GnRH Triptorelina 0.1 mg/m ²	3 horas	> 7 IFM > 8 EQM	76	100	100	62	Freire, et al., 2013 ³²
GnRH 50 µg < 1 m ² y 100 µg > 1 m ²	60	> 5	94	90	81	97	Harrington, et al., 2014 ¹²
Leuprorelina 500 µg	180	> 5.5	93	100	100	94	Carretto, et al., 2014 ⁹
Análogo de GnRH	180	4	73	83	81	75	Junqueira, et al., 2015 ³
		8.4	ND	100	ND	100	
Estimulación 100 µg GnRH	180	5.1	75	87	88	72	Chin, et al., 2015 ¹⁹

EQM: electroquimioluminiscencia; Esp: especificidad; GnRH: hormona liberadora de gonadotropina; IFM: ensayo inmunofluorométrico; LH: hormona luteinizante; ND: no definido; Sen: sensibilidad; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

Evidencia

La determinación del estradiol puede mejorar el rendimiento diagnóstico de la prueba de estímulo con un aGnRH cuando se realiza entre las 18 y 24 horas posteriores. Se ha reportado que los valores de estradiol > 52.9 pg/ml a las 24 horas del estímulo con un aGnRH muestran una Sen del 68-84% y una Esp del 74-100% para identificar PP^{3,15}. Sathasivam, et al.¹⁵ reportaron que agregar la determinación del estradiol con un punto de corte > 50 pg/ml a la prueba de estimulación con un aGnRH permite alcanzar una Sen y una Esp del 100%. Otros autores han reportado una Sen del 75-94% y una Esp del 97-100% al agregar los valores de estradiol > 80 pg/ml como criterio

diagnóstico a la prueba de estimulación^{9,34}. Chin, et al.¹⁹ reportaron que un incremento del 27.8% en los valores del estradiol en 3-24 horas tras la prueba de estimulación muestra una Sen del 80% y una Esp del 87% para identificar PP.

De acuerdo con lo anterior, la determinación del estradiol incrementa el rendimiento diagnóstico de la curva de estimulación con aGnRH, por lo que se puede considerar su determinación en los casos en que las características clínicas no concuerden con los estudios diagnósticos previos. Un valor de estradiol > 50 pg/ml a las 24 horas del estímulo con un aGnRH puede ser considerado un punto de corte adecuado para establecer el diagnóstico de PPC.

Tabla 3. Parámetros ultrasonográficos y su rendimiento diagnóstico en pacientes con pubertad precoz central

Parámetro ultrasonográfico	Sen (%)	Esp (%)	Referencias
<i>Útero</i>			
Longitud > 3-3.5 cm	82-100	86-100	de Vries, et al., 2006 ² ; Binay, et al., 2014 ²⁵ ; Supornsilchai, et al., 2003 ²⁶ ; Badouraki, et al., 2008 ³⁵ ; Haber, et al., 1995 ³⁶
Diámetro transverso > 1.5 cm	67.9	100	de Vries, et al., 2006 ²
Tamaño del fondo > 0.8 cm	82.5	76.4	de Vries, et al., 2006 ²
Volumen uterino (puntos de corte entre 1.8 y 5 cm ³)	52-100	64-100	de Vries, et al., 2006 ² ; Calcaterra, et al., 2009 ⁸ ; Badouraki, et al., 2008 ³⁵ ; Haber, et al., 1995 ³⁶ ; Battaglia, et al., 2003 ³⁸
Relación fondo/cérvix (puntos de corte entre 0.98 y 1.05)	29-91	67-87	Binay, et al., 2014 ²⁵ ; Badouraki, et al., 2008 ³⁵ ; Eksioğlu, et al., 2013 ³⁹
Presencia de eco endometrial	55-87.5	74.2-86	de Vries, 2006 ² ; Calcaterra, et al., 2009 ⁸ ; Battaglia, et al., 2003 ³⁸ ; Eksioğlu, et al., 2013 ³⁹
Índice de pulsatilidad de arterias uterinas > 2.5	86-94	96-100	Battaglia, et al., 2002 ³⁷
<i>Ovarios</i>			
Volumen > 1.2 a 1.6 cm ³	72-88	63-95	Binay, et al., 2014 ²⁵ ; Badouraki, et al., 2008 ³⁵ ; Haber, et al., 1995 ³⁶
Circunferencia > 4.5 cm	67	86	de Vries, et al., 2006 ²

Esp: especificidad; Sen: sensibilidad.

Recomendación 1.8. Se recomienda considerar las características ultrasonográficas del útero y de los ovarios como apoyo diagnóstico de pubertad precoz central en aquellos casos con sospecha clínica en los que no se tenga la disponibilidad de realizar pruebas de estimulación con análogos de las GnRH y sin las concentraciones hormonales basales diagnósticas. (Recomendación condicional I Nivel de evidencia: III OCEBM.)

Evidencia

El ultrasonido pélvico no se considera un criterio diagnóstico para PPC. Sin embargo, el aumento del volumen ovárico (> 2 cm³) refleja la estimulación de gonadotropinas y el crecimiento uterino (> 3-5 cm de longitud) indica la estimulación estrogénica. Se han propuesto distintos parámetros ultrasonográficos para evaluar las características puberales de los genitales internos^{2,7,8,25,35-39}. Como se muestra en la [Tabla 3](#), existe una heterogeneidad importante en los parámetros ultrasonográficos utilizados y en los puntos de corte propuestos, aunado a que los resultados suelen ser dependientes del operador. Por lo anterior, el ultrasonido pélvico debe considerarse un estudio complementario y no una prueba suficiente para establecer el diagnóstico de PPC.

Recomendación 1.9. No se recomienda realizar ultrasonido mamario como prueba diagnóstica para pubertad precoz central. (Recomendación condicional Nivel de evidencia: III OCEBM.)

Evidencia

Se ha reportado que un volumen mamario > 0.85 cm³ posee una Sen del 66% y una Esp del 62% para la detección de PPC⁸. Debido a que la evidencia sobre su uso es escasa y a que no tiene ventajas sobre los datos clínicos y otras pruebas diagnósticas, no se recomienda su realización sistemática en pacientes con sospecha de PPC.

Recomendación 1.10. No se recomienda la determinación sistemática de androstenediona, hormona antimulleriana e inhibina B para establecer el diagnóstico de pubertad precoz central. (Recomendación condicional Nivel de evidencia: III OCEBM.)

Evidencia

Se ha reportado que unos valores de androstenediona > 1 mmol/l poseen una Sen del 59% y una Esp del 76%

para diferenciar entre telarca prematura y PP; sin embargo, la información acerca de su rendimiento diagnóstico es escasa². Se ha observado una situación similar para la inhibina B. De Filippo, et al.¹⁸ reportaron que los valores de inhibina B > 20 pg/ml muestran una Sen del 60% y una Esp del 89% para identificar formas progresivas de PPC como prueba aislada, y un mayor rendimiento combinando los resultados con los valores basales de LH > 0.2, alcanzando una Sen del 98% y una Esp del 98.7%. Chen, et al.²⁰ reportaron que los valores de hormona antimulleriana > 2.69 pmol/l, en conjunto con la inhibina B > 30.12 pg/ml, muestran una Sen del 80% y una Esp del 89.3% para distinguir entre formas progresivas y no progresivas de PPC. Dado que la determinación aislada de inhibina B (sola o en combinación con la hormona antimulleriana) no supera el rendimiento diagnóstico que se obtiene con la determinación de la LH basal o estimulada, que estas pruebas no están disponibles en la mayoría de los centros que atienden a la población blanco de esta guía, y que la información sobre su utilidad diagnóstica es escasa, no se recomienda su determinación sistemática para establecer el diagnóstico de PPC hasta que se cuente con mayor evidencia científica.

Recomendación 1.11. No se recomienda la realización de citología vaginal para establecer el diagnóstico de pubertad precoz central.
(Recomendación condicional | Nivel de evidencia: III OCEBM.)

Evidencia

Existe poca evidencia sobre la utilidad de la citología vaginal para el diagnóstico de PPC. Haber, et al.³⁶ reportaron una Sen del 60% y una Esp del 63.2% para la detección de PPC. No se recomienda su realización debido a que es un procedimiento invasivo y existen otras pruebas con mayor rendimiento diagnóstico.

Recomendación 1.12. Se recomienda el seguimiento trimestral de aquellos pacientes en quienes la sospecha clínica y las pruebas diagnósticas disponibles no permitan confirmar ni descartar la presencia de pubertad precoz central. Adicionalmente, se deben realizar estudios de investigación con una adecuada calidad metodológica que evalúen el mejor abordaje diagnóstico y el uso racional de las pruebas complementarias para la detección oportuna y adecuada de los pacientes con pubertad precoz central.
(Buena práctica clínica | Nivel de evidencia: IV OCEBM.)

Evidencia

La evidencia científica actual muestra que existe heterogeneidad en el abordaje diagnóstico, los estudios complementarios y los puntos de corte utilizados para la adecuada clasificación de los pacientes con PPC. En la actualidad, el estándar de referencia continúa siendo la evolución clínica. Por ello, resulta indispensable el seguimiento de aquellos pacientes en quienes exista la sospecha clínica de PPC, pero que no cuenten con pruebas complementarias para confirmar o descartar el diagnóstico, ya sea por la falta de recursos o porque los resultados de las pruebas no permiten confirmar o rechazar el diagnóstico.

Dado que una conducta de vigilancia puede retrasar el inicio de intervenciones dirigidas a modificar el curso clínico del padecimiento, es necesario contar con el apoyo de pruebas diagnósticas confiables, por lo que se requiere realizar investigaciones futuras con diseños metodológicos óptimos que permitan mejorar la calidad de la evidencia científica actual.

Bibliografía

- Torres-Tamayo M, Zurita-Cruz JN, Aguilar-Herrera BE, Miranda-Lora AL, Calzada-León R, Rivera Hernández AJ, et al. Metodología para la elaboración de la Guía de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la pubertad precoz. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2020; 77(Supl. 1):1-6
- de Vries L, Horev G, Schwartz M, Phillip M. Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche. *Eur J Endocrinol.* 2006;154:891-8.
- Junqueira FR, Lara LA, Martins WP, Ferriani RA, Rosa ESAC, de Sá MF, et al. Gonadotropin and estradiol levels after leuprolide stimulation tests in Brazilian girls with precocious puberty. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2015;28:313-6.
- Volta C, Bernasconi S, Cisternino M, Buzi F, Ferzetti A, Street ME, et al. Isolated premature thelarche and thelarche variant: clinical and auxological follow-up of 119 girls. *J Endocrinol Invest.* 1998;21:180-3.
- Zhu SY, Du ML, Huang TT. An analysis of predictive factors for the conversion from premature thelarche into complete central precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008;21:533-8.
- Carel JC, Léger J. Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med.* 2008;358:2366-77.
- Xu YQ, Li GM, Li Y. Advanced bone age as an indicator facilitates the diagnosis of precocious puberty. *J Pediatr (Rio J).* 2018;94:69-75.
- Calcaterra V, Sampaolo P, Klersy C, Larizza D, Alfei A, Brizzi V, et al. Utility of breast ultrasonography in the diagnostic work-up of precocious puberty and proposal of a prognostic index for identifying girls with rapidly progressive central precocious puberty. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33:85-91.
- Carretto F, Salinas-Vert I, Granada-Yvern ML, Murillo-Valles M, Gomez-Gomez C, Puig-Domingo M, et al. The usefulness of the leuprolide stimulation test as a diagnostic method of idiopathic central precocious puberty in girls. *Horm Metab Res.* 2014;46:959-63.
- Neely EK, Wilson DM, Lee PA, Stene M, Hintz RL. Spontaneous serum gonadotropin concentrations in the evaluation of precocious puberty. *J Pediatr.* 1995;127:47-52.
- Houk CP, Kunselman AR, Lee PA. Adequacy of a single unstimulated luteinizing hormone level to diagnose central precocious puberty in girls. *Pediatrics.* 2009;123:e1059-63.
- Harrington J, Palmert MR, Hamilton J. Use of local data to enhance uptake of published recommendations: an example from the diagnostic evaluation of precocious puberty. *Arch Dis Child.* 2014;99:15-20.
- Brito VN, Batista MC, Borges MF, Latronico AC, Kohek MB, Thirone AC, et al. Diagnostic value of fluorometric assays in the evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:3539-44.

14. Poomthavorn P, Khlairit P, Mahachoklertwattana P. Subcutaneous gonadotropin-releasing hormone agonist (triptorelin) test for diagnosing precocious puberty. *Horm Res.* 2009;72:114-9.
15. Sathasivam A, Garibaldi L, Shapiro S, Godbold J, Rapaport R. Leuprolide stimulation testing for the evaluation of early female sexual maturation. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;73:375-81.
16. Lee HS, Park HK, Ko JH, Kim YJ, Hwang JS. Utility of basal luteinizing hormone levels for detecting central precocious puberty in girls. *Horm Metab Res.* 2012;44:851-4.
17. Pasternak Y, Friger M, Loewenthal N, Haim A, Hershkovitz E. The utility of basal serum LH in prediction of central precocious puberty in girls. *Eur J Endocrinol.* 2012;166:295-9.
18. De Filippo G, Rendina D, Nazzaro A, Lonardo F, Bouvattier C, Strazzullo P. Baseline inhibin B levels for diagnosis of central precocious puberty in girls. *Horm Res Paediatr.* 2013;80:207-12.
19. Chin VL, Cai Z, Lam L, Shah B, Zhou P. Evaluation of puberty by verifying spontaneous and stimulated gonadotropin values in girls. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;28:387-92.
20. Chen T, Wu H, Xie R, Wang F, Chen X, Sun H, et al. Serum anti-Müllerian hormone and inhibin B as potential markers for progressive central precocious puberty in girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2017;30:362-6.
21. Vestergaard ET, Schjorring ME, Kamperis K, Petersen KK, Rittig S, Juul A, et al. The follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) response to a gonadotropin-releasing hormone analogue test in healthy prepubertal girls aged 10 months to 6 years. *Eur J Endocrinol.* 2017;176:747-53.
22. Bizzarri C, Spadoni GL, Bottaro G, Montanari G, Giannone G, Cappa M, et al. The response to gonadotropin releasing hormone (GnRH) stimulation test does not predict the progression to true precocious puberty in girls with onset of premature thelarche in the first three years of life. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;99:433-9.
23. Kolby N, Busch AS, Aksglaede L, Sorensen K, Petersen JH, Andersson AM, et al. Nocturnal urinary excretion of FSH and LH in children and adolescents with normal and early puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:3830-8.
24. Zung A, Burundukov E, Ulman M, Glaser T, Rosenberg M, Chen M, et al. The diagnostic value of first-voided urinary LH compared with GnRH-stimulated gonadotropins in differentiating slowly progressive from rapidly progressive precocious puberty in girls. *Eur J Endocrinol.* 2014;170:749-58.
25. Binay C, Simsek E, Bal C. The correlation between GnRH stimulation testing and obstetric ultrasonographic parameters in precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;27:1193-9.
26. Supomsilchai V, Hiranrat P, Wacharasindhu S, Srivuthana S, Aroonparkmongkol S. Basal luteinizing hormone/follicle stimulating hormone ratio in diagnosis of central precocious puberty. *J Med Assoc Thai.* 2003;86:S145-51.
27. Wacharasindhu S, Srivuthana S, Aroonparkmongkol S, Shotelersuk V. A cost-benefit of GnRH stimulation test in diagnosis of central precocious puberty (CPP). *J Med Assoc Thai.* 2000;83:1105-11.
28. Cavallo A, Richards GE, Busey S, Michaels SE. A simplified gonadotropin-releasing hormone test for precocious puberty. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995;42:641-6.
29. Kandemir N, Demirbilek H, Ozon ZA, Gonc N, Alikasifoglu A. GnRH stimulation test in precocious puberty: single sample is adequate for diagnosis and dose adjustment. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2011;3:12-7.
30. Kim HK, Kee SJ, Seo JY, Yang EM, Chae HJ, Kim CJ. Gonadotropin-releasing hormone stimulation test for precocious puberty. *Korean J Lab Med.* 2011;31:244-9.
31. Choi JH, Shin YL, Yoo HW. Predictive factors for organic central precocious puberty and utility of simplified gonadotropin-releasing hormone tests. *Pediatr Int.* 2007;49:806-10.
32. Freire AV, Escobar ME, Gryngarten MG, Arcari AJ, Ballerini MG, Bergada I, et al. High diagnostic accuracy of subcutaneous triptorelin test compared with GnRH test for diagnosing central precocious puberty in girls. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;78:398-404.
33. Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJ, Mendonca BB. A single luteinizing hormone determination 2 hours after depot leuprolide is useful for therapy monitoring of gonadotropin-dependent precocious puberty in girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:4338-42.
34. Freire AV, Gryngarten MG, Ballerini MG, Arcari AJ, Escobar ME, Bergada I, et al. Assessment of estradiol response after depot triptorelin administration in girls with central precocious puberty. *Horm Res Paediatr.* 2016;85:58-64.
35. Badouraki M, Christoforidis A, Economou I, Dimitriadis AS, Katzos G. Evaluation of pelvic ultrasonography in the diagnosis and differentiation of various forms of sexual precocity in girls. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32:819-27.
36. Haber HP, Wollmann HA, Ranke MB. Pelvic ultrasonography: early differentiation between isolated premature thelarche and central precocious puberty. *Eur J Pediatr.* 1995;154:182-6.
37. Battaglia C, Regnani G, Mancini F, Iughetti L, Venturoli S, Flamigni C. Pelvic sonography and uterine artery color Doppler analysis in the diagnosis of female precocious puberty. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;19:386-91.
38. Battaglia C, Mancini F, Regnani G, Persico N, Iughetti L, De Aloysio D. Pelvic ultrasound and color Doppler findings in different isosexual precocities. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22:277-83.
39. Eksioğlu AS, Yilmaz S, Cetinkaya S, Cinar G, Yildiz YT, Aycan Z. Value of pelvic sonography in the diagnosis of various forms of precocious puberty in girls. *J Clin Ultrasound.* 2013;41:84-93.