



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

1 de 1

Neiva, 30 de abril del 2024

Señores

CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA

Ciudad

El (Los) suscrito(s):

María Alejandra Valderrama Hernández con C.C. No. 1053813642

Autor(es) de la tesis y/o trabajo de grado o Titulado: Comportamiento de la pubertad precoz en población pediátrica que asiste a la consulta de endocrinología pediátrica en relación con el confinamiento por Sars-Cov2, entre los años 2018 a 2022, Neiva - Huila.

presentado y aprobado en el año 2024 como requisito para optar al título de Pediatra:

Autorizo (amos) al CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN de la Universidad Surcolombiana para que, con fines académicos, muestre al país y el exterior la producción intelectual de la Universidad Surcolombiana, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios puedan consultar el contenido de este trabajo de grado en los sitios web que administra la Universidad, en bases de datos, repositorio digital, catálogos y en otros sitios web, redes y sistemas de información nacionales e internacionales "open access" y en las redes de información con las cuales tenga convenio la Institución.
- Permita la consulta, la reproducción y préstamo a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato Cd-Rom o digital desde internet, intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer, dentro de los términos establecidos en la Ley 23 de 1982, Ley 44 de 1993, Decisión Andina 351 de 1993, Decreto 460 de 1995 y demás normas generales sobre la materia.
- Continúo conservando los correspondientes derechos sin modificación o restricción alguna; puesto que, de acuerdo con la legislación colombiana aplicable, el presente es un acuerdo jurídico que en ningún caso conlleva la enajenación del derecho de autor y sus conexos.

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, "Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores", los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma: *Ma. Alejandra Valderrama H.*

Vigilada Mineducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional www.usco.edu.co, link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.



TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO: Comportamiento de la pubertad precoz en población pediátrica que asiste a la consulta de endocrinología pediátrica en relación con el confinamiento por SARS-COV2, entre los años 2018 a 2022, Neiva Huila

AUTOR O AUTORES:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Valderrama Hernández	María Alejandra

DIRECTOR Y CODIRECTOR TESIS:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Rivera Tovar	Gina María

ASESOR (ES):

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Amaya Arias	Ana Carolina

PARA OPTAR AL TÍTULO DE: Pediatra

FACULTAD: Salud

PROGRAMA O POSGRADO: Especialización en Pediatría

CIUDAD: Neiva **AÑO DE PRESENTACIÓN:** 2024 **NÚMERO DE PÁGINAS:** 54

TIPO DE ILUSTRACIONES (Marcar con una X):

Diagramas ___ Fotografías ___ Grabaciones en discos ___ Ilustraciones en general Grabados ___
Láminas ___ Litografías ___ Mapas ___ Música impresa ___ Planos ___ Retratos ___ Sin ilustraciones ___ Tablas
o Cuadros

SOFTWARE requerido y/o especializado para la lectura del documento: Ninguno

MATERIAL ANEXO:

PREMIO O DISTINCIÓN (En caso de ser LAUREADAS o Meritoria): No



PALABRAS CLAVES EN ESPAÑOL E INGLÉS:

Español

Inglés

- | | |
|-------------------------|--------------------|
| 1. Pubertad precoz | Puberty precocious |
| 2. COVID 19 | COVID 19 |
| 3. Conducta alimentaria | Feeding behavior |
| 4. Obesidad | Obesity |
| 5. Actividad física | Exercise |

RESUMEN DEL CONTENIDO: (Máximo 250 palabras)

Introducción: La pubertad se conoce como un fenómeno complejo que está influenciado por factores genéticos, metabólicos, psicológicos y ambientales. Actualmente, el desarrollo sexual precoz (pubertad precoz o PP) se define como la aparición de características sexuales antes de los 8 años en las niñas y antes de los 9 años en los niños. Diferentes estudios han documentado el incremento en la incidencia de pubertad precoz durante y después de la pandemia por COVID-19.

Métodos: Se realizó un estudio observacional analítico retrospectivo, en el cual se revisaron y analizaron historias clínicas de los pacientes pediátricos con pubertad precoz atendidos en la consulta externa de endocrinología pediátrica en 2 centros asistenciales en la ciudad de Neiva, en el periodo comprendido entre marzo de 2018 y abril de 2022.

Resultados: La muestra estuvo conformada por 191 menores, los cuales recibieron atención por consulta externa de endocrinología pediátrica entre el 2018 y 2022 en el Hospital HUN y en Endho Colombia IPS, y tuvieron diagnóstico confirmado de pubertad precoz, evidenciando un predominio del sexo femenino, mayor frecuencia en la edad de 8 años al momento del diagnóstico y mayor procedencia del área urbana del departamento del Huila.

Conclusión: Este estudio permitió caracterizar la población pediátrica a la que se realizó diagnóstico de pubertad precoz durante los años 2018 a 2022, la mayoría de los pacientes

ABSTRACT: (Máximo 250 palabras)

Introduction: Puberty is known as a complex phenomenon that is influenced by genetic, metabolic, psychological and environmental factors. Currently, precocious sexual development (precocious puberty or PP) is defined as the appearance of sexual characteristics before age 8 in girls and before age 9 in boys. Different studies have documented the increase in the incidence of precocious puberty during and after the Covid-19 pandemic.



Methods: A retrospective analytical observational study was carried out, in which clinical records of pediatric patients with precocious puberty treated in the pediatric endocrinology outpatient clinic in 2 healthcare centers in the city of Neiva, in the period between March 2018 and April 2022.

Results: The sample was made up of 191 minors, who received outpatient pediatric endocrinology care between 2018 and 2022 at HUN Hospital and at Endho IPS, and had a confirmed diagnosis of precocious puberty, evidencing a predominance of the female sex, a higher frequency in the age of 8 years at the time of diagnosis and most of origin from the urban area of the department of Huila.

Conclusion: This study allowed us to characterize the pediatric population in which a diagnosis of precocious puberty was made during the years 2018 to 2022, the majority of patients diagnosed with precocious puberty were found after lockdown due to COVID-19.

APROBACION DE LA TESIS

Nombre Presidente Jurado: NESTOR DANIEL RAMIREZ BORRERO

Firma:

Nombre Jurado: SANDRA DEL PILAR PEREZ LOPEZ

Firma:

Nombre Jurado: LEONEL JAVELA PEREZ

Firma:

COMPORTAMIENTO DE LA PUBERTAD PRECOZ EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA
QUE ASISTE A LA CONSULTA DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA EN RELACIÓN
CON EL CONFINAMIENTO POR SARS-COV2, ENTRE LOS AÑOS 2018 A 2022,
NEIVA HUILA

MARÍA ALEJANDRA VALDERRAMA HERNÁNDEZ

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA
NEIVA - HUILA
2024

COMPORTAMIENTO DE LA PUBERTAD PRECOZ EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA
QUE ASISTE A LA CONSULTA DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA EN RELACIÓN
CON EL CONFINAMIENTO POR SARS-COV2, ENTRE LOS AÑOS 2018 A 2022,
NEIVA HUILA

MARÍA ALEJANDRA VALDERRAMA HERNÁNDEZ

Tesis presentada como requisito de grado para optar al título de Especialista en
Pediatria

Asesores

GINA MARÍA RIVERA TOVAR
Médica, Especialista en Pediatría, Endocrinóloga Pediatra

ANA CAROLINA AMAYA ARIAS
BSc, MSc, PhD Epidemiología

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA
NEIVA - HUILA
2024

Nota de aceptación

APROBADO



Firma Director



Firma Coordinador

Firma calificador

Neiva, 29 de abril del 2024

AGRADECIMIENTOS

A mi familia por ese apoyo incondicional en mis años de residencia. A Diego con quien compartí los sentimientos de felicidad, tristeza, desesperanza y júbilo que hicieron parte del día a día en mi proceso de formación como pediatra.

A mis profesores, pacientes y colegas que contribuyeron en mi proceso de aprendizaje.

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	13
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
1.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	15
2. JUSTIFICACIÓN	16
3. OBJETIVOS.....	17
3.1 OBJETIVO GENERAL	17
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
4. MARCO TEÓRICO	18
4.1 GENERALIDADES.....	18
4.2 EPIDEMIOLOGÍA.....	18
4.3 DEFINICIÓN.....	19
4.4 CLASIFICACIÓN.....	19
4.5 ETIOLOGÍA	19
4.6 EVALUACIÓN CLÍNICA.....	20
4.7 DIAGNÓSTICO	22
5. DISEÑO METODOLÓGICO	26
5.1 TIPO DE ESTUDIO	26
5.2 POBLACIÓN Y MUESTRA.....	26
5.3 FUENTES DE INFORMACIÓN	26
5.4 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	26
5.5 CONTROL DE SESGOS.....	27
5.6 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	27
5.7 CRITERIOS DE SELECCIÓN	30
5.7.1 Criterios de inclusión	30
5.7.2 Criterios de exclusión	30
5.8 PLAN DE ANÁLISIS	30
5.9 FUENTES DE FINANCIACIÓN	31
5.10 CONSIDERACIONES ÉTICAS	31
6. RESULTADOS	33
6.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS.....	33
6.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	35
6.3 VARIABLES PARACLÍNICAS	37
6.4 FRECUENCIA DE CASOS Y SU ASOCIACIÓN CON LA PANDEMIA POR SARS-COV-2.....	42
6.5 ASOCIACIÓN ENTRE ACTIVIDAD FÍSICA Y ALIMENTACIÓN CON EL CONFINAMIENTO POR SARS-COV-2.....	43
7. DISCUSIÓN.....	45

8. CONCLUSIONES.....	48
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	50
ANEXO.....	53

LISTA DE GRÁFICAS

	Pág.
Gráfica 1. Síntomas diferentes a la telarquia referidos en la primera valoración por endocrinología pediátrica.	36
Gráfica 2. Distribución de la hormona LH en las menores con pubertad precoz.	38
Gráfica 3. Distribución de la hormona FSH en las menores con pubertad precoz.	38
Gráfica 4. Distribución del estradiol en las menores con pubertad precoz.	39
Gráfica 5. Distribución de pacientes con estudio de resonancia magnética cerebral.	40
Gráfica 6. Número de casos de menores que iniciaron síntomas de pubertad precoz por mes, entre el 2018 y el 2022.	42
Gráfica 7. Casos de menores que iniciaron síntomas de pubertad precoz por año.	43

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Clasificación puberal según las etapas de Tanner en niñas y niños.	21

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Descripción etapas de Tanner en niñas/niños	22
Tabla 2. Definición de las variables de estudio.	27
Tabla 3. Características sociodemográficas de los menores con pubertad precoz por institución	33
Tabla 4. Características clínicas de los menores con diagnóstico de pubertad Precoz	35
Tabla 5. Clasificación según escala Tanner de los menores con diagnóstico de pubertad precoz.	36
Tabla 6. Volumen y crecimiento uterino encontrado en la ecografía pélvica.	39
Tabla 7. Estudios realizados en el proceso diagnóstico de acuerdo con la institución.	40
Tabla 8. Estudios realizados en el proceso diagnóstico de acuerdo con el tipo de afiliación al SGSSS.	41
Tabla 9. Asociación entre patrones de alimentación y actividad física, y el confinamiento de pandemia por COVID-19 en los menores con pubertad precoz.	44

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo A. Cronograma de actividades de la investigación.	55

RESUMEN

Introducción: La pubertad se conoce como un fenómeno complejo que está influenciado por factores genéticos, metabólicos, psicológicos y ambientales. Actualmente, el desarrollo sexual precoz (pubertad precoz o PP) se define como la aparición de características sexuales antes de los 8 años en las niñas y antes de los 9 años en los niños. Diferentes estudios han documentado el incremento en la incidencia de pubertad precoz durante y después de la pandemia por COVID-19.

Métodos: Se realizó un estudio observacional analítico retrospectivo, en el cual se revisaron y analizaron historias clínicas de los pacientes pediátricos con pubertad precoz atendidos en la consulta externa de endocrinología pediátrica en 2 centros asistenciales en la ciudad de Neiva, en el periodo comprendido entre marzo de 2018 y abril de 2022.

Resultados: La muestra estuvo conformada por 191 menores, los cuales recibieron atención por consulta externa de endocrinología pediátrica entre el 2018 y 2022 en el Hospital HUN y en Endho Colombia IPS, y tuvieron diagnóstico confirmado de pubertad precoz, evidenciando un predominio del sexo femenino, mayor frecuencia en la edad de 8 años al momento del diagnóstico y mayor procedencia del área urbana del departamento del Huila.

Conclusión: Este estudio permitió caracterizar la población pediátrica a la que se realizó diagnóstico de pubertad precoz durante los años 2018 a 2022, la mayoría de los pacientes diagnosticados con pubertad precoz se encontraron después del confinamiento por COVID-19.

Palabras clave: Pubertad precoz, COVID-19, Conducta alimentaria, Obesidad, Actividad física.

ABSTRACT

Introduction: Puberty is known as a complex phenomenon that is influenced by genetic, metabolic, psychological and environmental factors. Currently, precocious sexual development (precocious puberty or PP) is defined as the appearance of sexual characteristics before age 8 in girls and before age 9 in boys. Different studies have documented the increase in the incidence of precocious puberty during and after the Covid-19 pandemic.

Methods: A retrospective analytical observational study was carried out, in which clinical records of pediatric patients with precocious puberty treated in the pediatric endocrinology outpatient clinic in 2 healthcare centers in the city of Neiva, in the period between March 2018 and April 2022.

Results: The sample was made up of 191 minors, who received outpatient pediatric endocrinology care between 2018 and 2022 at HUN Hospital and at Endho IPS, and had a confirmed diagnosis of precocious puberty, evidencing a predominance of the female sex, a higher frequency in the age of 8 years at the time of diagnosis and most of origin from the urban area of the department of Huila.

Conclusion: This study allowed us to characterize the pediatric population in which a diagnosis of precocious puberty was made during the years 2018 to 2022, the majority of patients diagnosed with precocious puberty were found after lockdown due to COVID-19.

Key words: Puberty precocious, COVID-19, Feeding behavior, Obesity, Exercise.

INTRODUCCIÓN

Desde principios de diciembre del 2019 el nuevo coronavirus SARS-CoV2 se propagó rápida y ampliamente en todo el mundo. Los niños en todas las edades son susceptibles de contraer la infección y aquellos niños con enfermedades subyacentes son quienes pueden presentar manifestaciones graves. En cuanto a las políticas de control del COVID-19, como el distanciamiento social obligatorio, el cierre de colegios, los cursos escolares en línea y los cambios en el estilo de vida con disminución de las actividades físicas generaron otros problemas graves en los niños como el aumento de patologías metabólicas tales como la obesidad y la presentación de pubertad precoz (1).

Diferentes estudios han documentado el incremento en la incidencia de pubertad precoz durante y después de la pandemia por COVID-19, tal es el caso de Umano, *et al.*, quienes plantean que la pubertad precoz pudo relacionarse con los grandes cambios de estilo de vida durante el confinamiento, en el que se registró incremento del sedentarismo, malos hábitos alimentación y desregulación del ritmo sueño-vigilia en los niños (2).

Actualmente en nuestra región no se disponen de estudios que evalúen en conjunto las características de presentación de la pubertad precoz, por tanto, este trabajo pretende establecer cuáles son las características de los pacientes diagnosticados con pubertad precoz que asisten a la consulta de endocrinología pediátrica en la ciudad de Neiva entre los años 2018 al 2022, en relación con el confinamiento por la pandemia de COVID-19. Para cumplir con este objetivo se realizó un estudio observacional, descriptivo, de corte transversal, analizando variables sociodemográficas, clínicas, paraclínicas, hábitos de alimentación y actividad física, que permitieron obtener información sobre el comportamiento de una patología de alto impacto en la población pediátrica.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Desde finales del 2019 se identificó la aparición de un nuevo coronavirus SARS-CoV2 como la causa de casos de neumonía atípica en Wuhan, una ciudad en la provincia de Hubei, China. Esta enfermedad emergente llamada COVID-19 se expandió rápidamente, dando lugar a una epidemia (3). Con el fin de contener la propagación del COVID-19, varios países impusieron medidas de restricción y aislamiento social, pero ante la rápida propagación de la enfermedad, fue declarada pandemia mundial el 11 de marzo del 2020 por la Organización Mundial de la Salud (4).

El confinamiento produjo cambios repentinos y radicales en las interacciones sociales y en las condiciones de estudio y trabajo, las personas se vieron obligadas a quedarse en casa y los niños cambiaron drásticamente su estilo de vida durante varios meses. Ante ello, se reportaron cambios significativos en los hábitos de vida en niños y adolescentes, con aumento del sedentarismo, la ingesta de comida chatarra, bebidas azucaradas y la desregulación del ritmo de sueño-vigilia (5). A partir de entonces, se ha obtenido evidencia científica sobre las consecuencias indirectas del confinamiento y la modificación de los hábitos saludables de los niños, varios países han notificado aumento significativo de pubertad precoz en comparación con los últimos años.

La pubertad es un fenómeno complejo que está influenciado por factores genéticos, metabólicos, psicológicos y ambientales. Los mecanismos subyacentes al momento de la pubertad no se han aclarado por completo, ya que están involucradas varias hormonas y sistemas que interfieren (5). Actualmente, el desarrollo sexual precoz (pubertad precoz o PP) se define como la aparición de características sexuales antes de los 8 años en las niñas y antes de los 9 años en los niños. La edad promedio de inicio de la pubertad ha disminuido durante el último siglo. Los datos en Europa muestran una fuerte disminución en la edad media de la menarquia de 17 años a principios del siglo XIX a 13 años aproximadamente a mediados del siglo XX, con una disminución menor durante los últimos 25 a 30 años. La edad media de inicio del desarrollo mamario también ha disminuido en todos los grupos étnicos, según lo informado por el estudio Pediatric Research in Office Settings (PROS). Los factores genéticos, sin duda, juegan un papel importante en esta tendencia, sin embargo, existe un consenso que las variables ambientales, como el peso, el estado nutricional en etapa fetal, los hábitos alimentarios infantiles, la actividad física, los factores psicológicos y la exposición a disruptores endocrinos, también generan un impacto en la presentación de pubertad precoz (6). En varios países, incluido el nuestro, la pandemia por COVID-19 creó una presión sin precedentes en la atención médica y durante los meses de confinamiento obligó a millones de personas a permanecer aisladas en sus hogares. Es posible que el confinamiento haya modificado los factores que interfieren con el momento y el ritmo de la pubertad (6).

La falta de datos epidemiológicos respecto al comportamiento de la pubertad precoz y confinamiento por COVID-19, ha generado uno de los mayores retos a la hora de

comprender el impacto global de esta patología, motivando a la realización de investigaciones que permitan comprender los mecanismos de la enfermedad e influencias ambientales, por eso el objetivo de nuestro trabajo es establecer las características de la pubertad precoz en población pediátrica que asiste a la consulta de endocrinología pediátrica entre los años 2018 al 2022 en relación con confinamiento por COVID-19, en la ciudad de Neiva Huila.

1.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cómo ha variado la frecuencia de casos de pubertad precoz en pacientes atendidos en la consulta externa de endocrinología pediátrica en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva (HUN) y Endho Colombia IPS (Endho), entre los años 2018 y 2022, y qué tendencias o cambios pueden estar asociados a la pandemia por COVID-19, considerando la caracterización clínico-epidemiológica de esta población?

2. JUSTIFICACIÓN

Existe una escasez de estudios que evalúen la epidemiología, los resultados y las pautas de manejo de la pubertad precoz asociado a situación externa de confinamiento por COVID-19 a nivel local, por lo que la presentación de esta patología se ha ido incrementado de forma rápida. Se cree que varios factores juegan un papel en la aparición de una progresión puberal temprana y acelerada: el consumo de alimentos ricos en calorías, el estilo de vida sedentario, el uso de dispositivos electrónicos y factores psicológicos como el miedo, la ansiedad y trastornos de sueño (3)(6).

El periodo de la pandemia por COVID-19 aumentó la incidencia de factores que afectan negativamente la pubertad, las personas se vieron obligadas a quedarse en casa lo que disminuyó la frecuencia de las actividades físicas en interiores y exteriores y aumentó la frecuencia del consumo de comida chatarra y el uso de dispositivos electrónicos. Este estilo de vida pudo afectar potencialmente el ritmo del desarrollo puberal al aumentar el índice de masa corporal y la proporción de grasa en el cuerpo (7).

En nuestro país contamos con un estudio realizado por Mejia L, caracterizando la pubertad precoz en pacientes femeninas en la ciudad de Cali, Colombia (2015), en el que se encontró que la tendencia a la aparición de caracteres sexuales secundarios en las niñas de manera anormal se presenta cada vez en edades más tempranas, poniendo en riesgo la integridad física y la madurez emocional de las pacientes (8). La información y los datos de este estudio permitieron contextualizar esta problemática en nuestro medio y generar nuevas investigaciones que aborden y profundicen de manera objetiva la pubertad precoz en la población pediátrica.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Analizar la variación en la frecuencia de los casos de pubertad precoz en pacientes que asistieron a consulta externa de endocrinología pediátrica atendidos entre los años 2018 y 2022 en el HUHMP y Endho, para identificar posibles tendencias o cambios asociados a la pandemia por COVID-19, caracterización clínico-epidemiológica a esta población.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características sociodemográficas de menores de edad con diagnóstico de pubertad precoz que hicieron parte de la muestra.
- Determinar el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la primera valoración por endocrinología pediátrica en los pacientes incluidos en el estudio.
- Determinar las características clínicas generales y la evaluación del Tanner de los pacientes con pubertad precoz que hicieron parte de la muestra.
- Establecer las pruebas de estudio basal y las pruebas dinámicas usadas para el diagnóstico de pubertad precoz en los pacientes en cada una de las instituciones de salud.
- Analizar los cambios en la frecuencia de casos de pubertad precoz atendidos por consulta externa de endocrinología pediátrica antes y después del confinamiento por COVID-19.
- Determinar si hubo diferencias en los patrones de alimentación, sobrepeso u obesidad y actividad física en los menores que iniciaron síntomas de pubertad precoz antes, durante y después del confinamiento por COVID-19.

4. MARCO TEÓRICO

4.1 GENERALIDADES

La pubertad es un proceso esencial y complejo, con una amplia variación fisiológica de maduración, que consiste en un período de transición entre el estado sexual inmaduro al maduro y culmina en la capacidad reproductiva y la consecución de la estatura final tras un rápido crecimiento somático (9)(10). El inicio y la progresión de este proceso pueden variar según las características genéticas, metabólicas, socioeconómicas, étnicas y geográficas (11).

El inicio de la pubertad es el resultado de un complejo sistema neuroendocrino que conduce a un aumento en la liberación de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) por parte del hipotálamo, con un aumento en la secreción y liberación de gonadotropinas (LH: Hormona luteinizante y FSH: Hormona folículoestimulante) por la glándula pituitaria (9).

Se cree que los factores ambientales como los cambios nutricionales, la obesidad y la exposición a los disruptores endocrinos son "desencadenantes" del inicio de la pubertad (12). Esta compleja alteración endocrina influenciada por múltiples señales centrales y periféricas es responsable del desarrollo de las características sexuales, el estirón puberal y el logro de la competencia reproductiva (6).

4.2 EPIDEMIOLOGÍA

La pubertad precoz es una condición rara, con una incidencia estimada de 1:5.000 a 1:10.000, más frecuente en mujeres, con una proporción de 3-23 niñas:1 niño (13)(14). Con una prevalencia 10 veces mayor en las niñas que en los niños, y en el caso de los niños de Dinamarca se estimó el 0,2% entre las niñas y el 0,05 % entre los niños (15). En las niñas se ha informado que la edad y el tiempo de progresión de la pubertad han disminuido en todo el mundo, lo que indica una reducción en las edades de la menarquia y la telarquia (16).

Los datos en los EE. UU. muestran que a la edad de 7 años, el 10 % de las niñas blancas y el 23% de las niñas afroamericanas iniciaron la pubertad (17). En el caso de las niñas afroamericanas que experimentan un inicio de la pubertad más temprano que las niñas blancas no hispanas, la proporción de niñas afroamericanas con telarquia se triplicó del 6% al 18 % en las últimas décadas, lo que sugiere que los factores ambientales o de estilo de vida pueden desempeñar un papel importante (18).

Los resultados en el estudio realizado por Mejia L, en el Suroccidente Colombiano, determinaron que la edad de aparición de los síntomas en las niñas fue en promedio fue de $\pm 6,8 \pm 1,8$ años de edad y que consultaron casi un año más tarde de la aparición de

los caracteres sexuales haciendo pensar que puede ser un desconocimiento por parte de los padres y/ o del personal de salud de los tiempos de aparición normal de la pubertad (8).

4.3 DEFINICIÓN

La pubertad precoz (PP) es una enfermedad caracterizada por la aparición de caracteres sexuales secundarios a una edad anormalmente temprana en comparación con las poblaciones de referencia. Por lo general, se define como el inicio de la pubertad antes de los 8 años en las niñas y los 9 años en los niños (9)(17)(19). La mayoría de los casos de pubertad en las niñas son idiopáticas a diferencia de los niños, que es una condición menos frecuente, pero asociado a situaciones más graves.

4.4 CLASIFICACIÓN

La pubertad precoz se clasifica según el proceso fisiopatológico:

- Pubertad precoz central (PPC): también conocida como pubertad precoz dependiente de gonadotropina, es el resultado de la activación hipotalámica de la secreción pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) que como su nombre lo indica, estimula la liberación de las gonadotropinas LH y FSH por parte de la adenohipófisis, que a su vez generarán la producción gonadal de hormonas sexuales: estrógenos y testosterona (8). La PPC se caracteriza por la maduración secuencial de las mamas y el vello púbico en las mujeres y por el agrandamiento de los testículos, el pene y crecimiento de vello púbico en los hombres. La maduración sexual precoz es más común en las niñas, generalmente la pubertad precoz central de origen idiopático en el 80% (20). La PPC es patológica en el 20 al 75% de los casos en los niños en comparación con el 10 al 20% de las niñas (21).
- Pubertad precoz periférica (PPP): Es la pubertad precoz independiente de gonadotropina, es el resultado de la aparición anormalmente precoz de la pubertad, debido al aumento de esteroides sexuales sin evidenciarse la activación del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal, es una patología menos frecuente que la pubertad precoz central y es secundaria a trastornos de origen genético o a patologías adquiridas muy heterogéneas (21).

4.5 ETIOLOGÍA

Etiología de la pubertad precoz central en niñas: La PP es una entidad predominantemente femenina, la mayoría de causa idiopática. Una activación prematura del GnRH puede ser inducida por tumores u otros factores dependientes del SNC o bien

por factores no identificables (PPC idiopática). El uso de la resonancia magnética cerebral (RM) ha facilitado el diagnóstico diferencial entre PPC idiopática y neurogénica. La incidencia de PPC idiopática es variable; en algunas series se estima que cerca del 80 al 90% de los casos de PPC en niñas son de origen idiopático. La frecuencia de PPC neurogénica tiende a ser mayor en niñas menores de 4 años, mientras que la frecuencia de PPC idiopática aumenta entre los 7-8 años. Las lesiones del SNC pueden haber sido diagnosticadas previamente o ser la PP el primer síntoma de esta, como ocurre con el hamartoma hipotalámico de evolución lenta. Se han descrito casos de PPC familiar relacionadas con mutaciones en el gen MKRN3 o el DLK1, entre otros (22).

Etiología de pubertad precoz central en niños: A diferencia de las niñas, los niños con PPC suelen tener compromiso del SNC. En estos casos, la incidencia de PP neurogénica varía entre el 40-94%, según diferentes autores. De los tumores que causan PPC en niños, el hamartoma hipotalámico es el más común que puede encontrarse en un 2-28% de los casos, por lo general se presentan en edades más tempranas que el resto de las etiologías. El hamartoma se comporta como un generador ectópico de pulsos de hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) independiente de los mecanismos inhibitorios normales del SNC. Se diagnostican de forma efectiva mediante RM cerebral y en la mayoría de los casos son de crecimiento lento e incluso pueden no crecer siendo compatibles con una vida normal (23).

Etiología de pubertad precoz periférica: Se debe a la producción de esteroides sexuales a nivel suprarrenal o gonadal. En raras ocasiones puede deberse a producción tumoral ectópica de sustancias con actividad gonadotropínica. Estos tumores son muy raros y de alto grado de malignidad: solo se asocian a PP en varones. El síndrome de McCune-Albright y la PP familiar en varones o testotoxicosis son también dos formas bien caracterizadas de PP periférica. En niñas, la PP de origen ovárico es mucho más rara, y supone el 2% de los casos de PP. El tumor ovárico que con más frecuencia presenta PP es el derivado de células de la granulosa y de la teca, otros como el teratoma, o el disgerminoma, son muy raros (23).

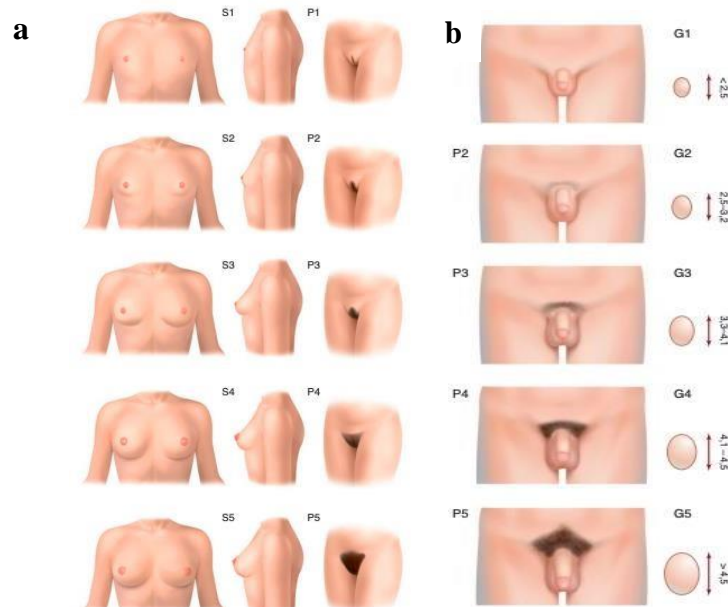
4.6 EVALUACIÓN CLÍNICA

Si se sospecha de pubertad precoz, la evaluación clínica debe contar con una historia detallada que incluya la edad de inicio, tasa de progresión de los cambios físicos, exposición a esteroides sexuales, uso de medicamentos, síntomas relacionados con enfermedades del SNC (cefalea, discapacidad visual, poliuria o polidipsia y cambio de personalidad), antecedentes de trauma craneal o infección del SNC e historia familiar y neonatal, también es importante obtener información sobre el inicio de la pubertad en las madres, especialmente la edad de la menarquia (9)(20).

El examen físico consiste en medidas antropométricas, estado nutricional, cálculo de la velocidad de crecimiento y evaluación de caracteres sexuales secundarios según la

clasificación de Tanner (desarrollo mamario en niñas, volumen testicular en niños y presencia de vello púbico) Figura 1.

Figura 1. Clasificación puberal según las etapas de Tanner en niñas (panel a) y niños (panel b).



Fuente: Cheuiche, A. V., da Silveira, L. G., de Paula, L., Lucena, I., & Silveiro, S. P. (2021). Diagnosis and management of precocious sexual maturation: an updated review. *European journal of pediatrics*, 180 (10), 3073–3087.

El sistema de estadificación utilizado es la clasificación de madurez sexual, también conocido como etapas de Tanner, descritas y evaluadas por Tanner y Marshall (24)(25), las cuales detectan las primeras características sexuales secundarias al examen físico: telarquia, pubarquia y crecimiento testicular. Este método compara el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios del paciente mediante fotografías estandarizadas que van desde el grado 1 (ausencia de desarrollo o estado prepuberal) hasta el grado 5 (desarrollo completo), utilizando únicamente la inspección al examen físico.

Para las niñas, es importante tener en cuenta el desarrollo temprano de los senos (telarquia) y la presencia de vello púbico (pubarquia). La pubarquia ocurre en respuesta a los andrógenos (adrenarquia) en las niñas, la pubarquia en ausencia de telarquia puede indicar una activación androgénica inadecuada, como ocurre en los trastornos suprarrenales (15) (17). Para la evaluación del tejido mamario, este puede ser difícil en pacientes con sobrepeso por el aumento del tejido graso (lipomastia), el tejido glandular firme debajo de las areolas es indicativo propiamente de telarquia (17) (20).

El examen físico también puede ayudar a identificar si la pubertad precoz es dependiente o independiente de las gonadotropinas, ante la presencia de desarrollo del vello púbico, crecimiento del pene y tamaño testicular normal sugieren pubertad precoz independiente de gonadotropinas, mientras que el aumento en volumen testicular junto con otras características de la pubertad sugiere dependencia de gonadotropinas (17). En el

momento que se evalúe el volumen testicular (≥ 4 ml) este debe realizarse con un orquidómetro, que permite determinar entre crecimiento unilateral vs bilateral (20).

Tabla 1. Descripción etapas de Tanner en niñas/niños

<i>S: Valoración del volumen mamario</i>
S1: Ausencia de desarrollo mamario
S2: Pequeño botón mamario con aumento del diámetro de la aréola
S3: Glándula mamaria que sobrepasa la superficie de la aréola
S4: Aparición de un surco infra-mamario y protrusión de la aréola y del pezón
S5: Aspecto adulto y desaparición de la protrusión de la aréola \pm sobrepaso de la línea axilar
<i>P: Valoración del vello púbico / niñas</i>
P1: Ausencia de vello
P2: Algunos vellos largos púbicos
P3: Vello púbico por encima de la sínfisis
P4: Vello púbico triangular que no llega a la raíz de los muslos
P5: Vello púbico triangular que se extiende a la raíz de los muslos
<i>G: Valoración del volumen testicular</i>
G1: Volumen testicular inferior a 4 o 2,5 cm de longitud
G2: Volumen testicular de 4-6 ml o longitud entre 2,5-3,2 cm
G3: Volumen testicular de 6-12 ml o longitud entre 3,3- 4,1 cm
G4: Volumen testicular de 12-16 ml o longitud entre 4,1-4,5 cm
G5: Volumen testicular de 20- 25 ml o longitud superior a 4,5 cm
<i>P: Valoración del vello púbico /niños</i>
P1: Ausencia de vello
P2: Algunos vellos largos púbicos
P3: Vello púbico por encima de la sínfisis
P4: Vello púbico triangular que no llega a la raíz de los muslos
P5: Vello púbico romboidal que se extiende a la raíz del muslo y hacia el ombligo

Fuente: Beltrand, J., & Polak, M. (2016). Pubertad normal y patológica. EMC - Tratado de Medicina, 20(3), 1–7

4.7 DIAGNÓSTICO

Evaluación hormonal: El diagnóstico final de pubertad precoz depende de los niveles de gonadotropinas y esteroides sexuales (26). La evaluación inicial de laboratorio incluye la medición de gonadotropinas séricas (LH y FSH) y esteroides sexuales (estradiol en niñas y testosterona en niños). Niveles de FSH bajos asociados con niveles de esteroides sexuales elevados sugieren la presencia de PPP (26).

La LH ha sido considerada como una medida correspondiente al inicio de la pubertad, ya que esta relacionada con el patrón pulsátil característico que se relaciona con el sueño. A medida que avanza la pubertad, esta diferencia entre sueño y vigilia disminuye y se detecta una mayor amplitud de la secreción del pulso de LH durante el día (19). Además, la LH basal a primera hora de la mañana es más sensible que la medición de la LH en

horas posteriores cuando se evalúa en las primeras etapas de la pubertad (27). Debido a que la vida media circulante de la LH es de 80 a 130 minutos, el muestreo de LH debe realizarse dentro de las 2 horas posteriores al despertar para obtener resultados precisos (19). Varios estudios han evaluado el uso de LH basal para descartar PPC, con puntos de corte de LH basal oscilando entre 0,1 y 1 UI/l (20). La sensibilidad de la LH basal para el diagnóstico de PPC varía de 56 a 100%, con una especificidad de 64 a 100%, dependiendo de punto de corte y ensayo utilizado (28). 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 (29).

En caso de no contar con un diagnóstico claro, la realización de la prueba de estimulación con GnRH o prueba dinámica, considerada como el estándar de oro para confirmar la PPC al detectar la activación "temprana" del eje hipotalámico-pituitario, realizando mediciones seriadas de LH a los 0, 30, 60, 90 y 120 minutos después de la administración exógena de GnRH, sin embargo la realización e interpretación de los resultados puede ser difícil debido a los diferentes valores de corte sugeridos por las sociedades científicas, la mayoría de las recomendaciones consideran que la LH por encima de 5 UI/L proporciona una precisión diagnóstica para PPC, una de las principales desventajas de la prueba de estimulación con GnRH son el alto costo y el riesgo de la reacción en el lugar de la venopunción (20) (29).

En la medición de FSH, las concentraciones basales tienen una utilidad diagnóstica limitada para establecer en los niños y niñas PPC de aquellos con variantes puberales benignas, se ha reportado que los valores basales de FSH >2.4 UI/l tienen una sensibilidad del 68.3-76% y una especificidad del 86.4-94.7% para identificar PPC, de igual forma la relación LH/FSH mayor de 0.66 después de la estimulación con GnRH se ha considerado relevante como valor puberal y criterio para PPC (29).

En las niñas, los niveles séricos aislados de estradiol no se usan para diagnosticar PPC, considerando su baja sensibilidad y gran superposición entre niñas normales prepúberes y púberes (28). En lo que respecta a la determinación basal de estradiol, se ha identificado que los valores superiores de 10-21 pg/ml poseen una sensibilidad del 39.1-66% y una especificidad del 64.8-100% para la detección de PP en las niñas (29). En niños, la testosterona sérica total es sensible para diagnosticar pubertad precoz pero insuficiente para determinar el diagnóstico diferencial entre central y periférico (28). Mientras que los valores de testosterona \geq 19 ng/dl muestran una sensibilidad de del 73.1% en los niños para diagnóstico de pubertad precoz (29).

Evaluación de imágenes:

- Ultrasonografía: La ecografía pélvica se considera un método rápido, no invasivo y de bajo costo para evaluar el desarrollo uterino y volumen ovárico, el tamaño y la morfología del útero y los ovarios son relativamente estable durante la niñez: el volumen de cada ovario es menor que 2 cm³, con folículos menores de 9 mm; longitud uterina menor de 4 cm y diámetro inferior a 1,5 cm (20). Durante la pubertad, el útero

aumenta progresivamente de tamaño, haciéndose más ancho que el cuello uterino y asumiendo la típica forma que se encuentra en las mujeres adultas. Muchos estudios han demostrado aumento del volumen ovárico y uterino en niñas con PPC en comparación con controles prepuberales (20). El aumento del volumen ovárico ($>2\text{cm}^3$) refleja la estimulación de gonadotropina y el crecimiento uterino ($>3\text{-}5$ cm de longitud) indica la estimulación estrogénica. Por lo tanto, de acuerdo a los parámetros establecidos de evaluación, existe una heterogenicidad importante, sumado a que los resultados son dependientes del operados, por lo que la ecografía pélvica debe ser considerado como un estudio complementario y no un examen suficiente para establecer por si sola diagnóstico de PPC (29).

- **Carpograma:** En pacientes con sospecha de crecimiento rápido o presencia de caracteres sexuales secundarios al examen físico, se debe realizar una determinación en la maduración esquelética por medio de la edad ósea, esta se realiza con una radiografía de mano y muñeca no dominante (26). Los métodos más utilizados son los Atlas de Greulich y Pyle y Tanner-Whitehouse 3 (TW3). La edad ósea en relación a la edad cronológica, se encuentra avanzada en paciente con maduración sexual precoz y se considera un factor significativo cuando se excede 1 año o 2 desviaciones estándar, sin embargo, en las primeras etapas de PPC, el avance de la edad ósea puede no ser notable (20).
- **Resonancia magnética cerebral:** Este estudio imagenológico permite evaluar la anatomía de la región hipotalámica-hipofisiaria y descartar patología orgánica del sistema nervioso central (SNC) y debe realizarse una vez se confirme el diagnóstico de PPC, en el caso de las niñas la prevalencia de anomalías del SNC es baja, del 0% al 27% y disminuye con la edad, de igual manera debe plantearse la realización si se demuestra actividad precoz en el eje HHG. La indicación para la realización de RM cerebral depende de las características del paciente; se recomienda la realización a todos los niños con PPC y a las niñas menores de 6 años de años, la realización de resonancia magnética en niñas de 6 a 8 años sin síntomas neurológicos es debatido, ya que la prevalencia de lesiones del SNC en este grupo es menor (25% en niñas <6 años de edad vs. 3% en niñas de 6-8 años de edad); no obstante, la mayoría de los autores recomiendan realizar resonancia magnética en todas las niñas menores de 8 años con PPC (20).

Valoración Nutricional y actividad física:

La alimentación en la primera infancia es fundamental para promover el desarrollo normal en todas las etapas del crecimiento de los niños, logrando un buen desarrollo físico, cognitivo y emocional. El alto contenido de azúcar y grasas son causantes de la obesidad en los niños. La obesidad infantil tiene graves complicaciones de salud, incluyendo un mayor riesgo cardiovascular, alteraciones endocrinas y cambios psicosociales, por lo que se establece la importancia en regular hábitos de vida saludable.

El vínculo entre el índice de masa corporal (IMC) y la PPC ha sido considerado ampliamente como uno de los principales mecanismos para el aumento de la incidencia de la PPC a lo largo del tiempo. Se debate el mecanismo subyacente a la asociación entre la PPC y el peso, una de las hipótesis es que la producción de hormonas sexuales este relacionada con niveles altos de leptina y niveles bajos de adiponeptina. El gen de la obesidad (*Ob*), altamente expresado en el tejido adiposo, estimula la formación y liberación de leptina, esta a su vez estimulando la secreción de kisspeptina que esta involucrada en la regulación de las GnRH. Otra razón es que el aumento del tejido adiposo pueda provocar resistencia a la insulina, generando una reducción en la concentración de la globulina fijadora de hormonas sexuales y, a su vez, aumenta la biodisponibilidad del estradiol y la testosterona. Además, se ha considerado que la ganancia de peso conduce a una predisposición para favorecer la PPC (36).

La obesidad es considerada como un factor de riesgo para complicaciones y aumento en la mortalidad por COVID-19. Así mismo, la pandemia de COVID-19 provoco un aumento del sobrepeso y la obesidad como consecuencia de una alimentación poco saludable y reducción en actividades deportivas (30)(31). Algunos estudios, como los de Italia y Brasil, encontraron que la mayor incidencia de PPC durante la pandemia se asoció con una tendencia creciente en el IMC (6)(37). Por su parte, en investigaciones realizadas por Liu, G.et se encontró que el sobrepeso y la obesidad entre los niños, especialmente en las niñas, están relacionados con mayores probabilidades de PPC, y que estos efectos predisponentes de PPC se encuentran cuando el sobrepeso/obesidad se prolonga durante más de 1 año para las niñas (38).

En cuanto a la actividad física, descrita como “cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos que resulta en un gasto de energía”, asociado a un tiempo limitado de exposición a pantallas, han demostrado ser un progreso para la salud física, psicosocial y mental de los niños y adolescentes. Para la Organización Mundial de la Salud (OMS), se recomienda la realización de 60 minutos al día de actividades físicas moderadas a intensas, principalmente aeróbicas, por lo menos durante 3 días a la semana (32). De acuerdo a los datos a nivel mundial, en todos los grupos de edad y en casi todos los países, las niñas realizan menos actividad física que los niños y la prevalencia de actividad insuficiente en las mujeres, en particular, no ha mejorado (33).

Por consiguiente, desde el momento que se declara pandemia mundial por COVID-19, se procede a cierre de colegios, escuelas, clubes deportivos y gimnasios; espacios relevantes para la actividad física de los niños, además se impulsaron medidas de distanciamiento físico y restricciones de contacto permitiendo el uso limitado de espacios públicos, hasta el cierre total de todas las actividades en el entorno deportivo, lo cual documento cambios cruciales en las rutinas diarias, con la disminución de actividad deportiva tras la implementación de medidas de distanciamiento físico y restricción en la actividad física (32)(33).

5. DISEÑO METODOLÓGICO

5.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional analítico retrospectivo, en el cual se realizó la revisión y análisis de las historias clínicas de los pacientes pediátricos con pubertad precoz atendidos en la consulta externa de endocrinología pediátrica en 2 centros asistenciales en la ciudad de Neiva, Huila; en el periodo comprendido entre marzo del 2018 y abril del 2022.

5.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

La población de este estudio son los pacientes pediátricos con pubertad precoz atendidos en la consulta externa de endocrinología pediátrica en 2 centros asistenciales en la ciudad de Neiva, Huila; en el periodo comprendido entre marzo del 2018 y abril del 2022.

En este estudio se realizó un censo, es decir se incluyeron a todos las pacientes que cumplían con los criterios de inclusión/exclusión.

5.3 FUENTES DE INFORMACIÓN

Para este estudio la recolección de los datos se realizó a través de fuentes de información secundarias, por medio de la revisión de historias clínicas sin modificar ningún tipo de variable de los sujetos de estudio.

5.4 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

La recolección de los datos se realizó a partir de la revisión exhaustiva de historias clínicas registradas de forma electrónica en el Sistema Índigo y MANAGER CLINIC, teniendo en cuenta los registros realizados por el servicio de endocrinología pediátrica, previa autorización del comité de ética, bioética e investigación del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo y Endho Colombia IPS.

Se tuvieron en cuenta las historias clínicas ubicadas a través de los códigos CIE-10, de las patologías más frecuentes descritas a continuación:

E301 Pubertad precoz.

E308 Otros desordenes de pubertad.

E348 Otros desordenes endocrinos específicos.

Los datos obtenidos fueron registrados en una base de datos tabulada según las variables del estudio, en Microsoft *Office EXCEL 2020*; posteriormente fueron evaluados

mediante el programa STATA versión 16.0, para la realización de su análisis estadístico y el desarrollo de gráficos pertinentes.

5.5 CONTROL DE SESGOS

El control y prevención del sesgo de selección se realizó fijando adecuadamente la población de referencia, incluyendo aquellos pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión, para el ingreso al estudio. En relación con el sesgo de información y las medidas orientadas a su control, se desarrolló un instrumento de medición en el cual se incluyeron las variables sociodemográficas, clínicas, ayudas diagnósticas y medioambientales contenidas en la tabla 2, con su respectiva codificación y definición operativa. En lo que se refiere al sesgo de confusión, se controló en la fase de diseño a través de la restricción de los criterios de selección.

5.6 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Las variables del estudio se dividen según los eventos de interés y su nivel de medición.

Tabla 2. Definición de las variables de estudio.

Nombre de la Variable	Definición Operativa	Naturaleza y Nivel de Medición	Nivel Operativo
Variables sociodemográficas			
Sexo	Sexo de paciente	Cualitativa nominal	Femenino=0 Masculino=1
Edad	Definida como años y meses cumplidos al día de la consulta	Cuantitativo	Años/meses
Escolaridad	Año escolar finalizado, estudios de primaria	Cualitativo nominal	Primero=0 Segundo=1 Tercero=2 Cuarto=3 Quinto=4
Área de Procedencia	Lugar de procedencia ubicado en perímetro rural y/o urbano	Cualitativo nominal	Zona rural=0 Zona urbana=1
Lugar de procedencia	Departamento/ ciudad de donde proviene el paciente	Cualitativo nominal	Neiva=0 Resto del Huila=1 Tolima=2 Caquetá=3 Putumayo=4 Cauca=5
Afiliación al Sistema General de Seguridad Social en Salud	Forma de afiliación al sistema general de seguridad social en salud.	Cualitativo Nominal	Contributivo/ Prepagada = 0 Subsidiado = 1 Especial = 2 No asegurado= 3 Particular = 4

Variables Clínicas			
Estado nutricional: Índice de masa corporal	Clasificación del estado nutricional según las variables antropométricas para el grupo de edad (menores de 5 años relación Peso/talla, mayores de 5 años relación Índice de masa corporal/Edad).	Cualitativo ordinal	<u>Menores de 5 años (peso/talla)</u> Normal (P/T entre -1 y +1DE)=0 Riesgo de desnutrición (P/T entre -1 y 2 DE)=1 Desnutrición aguda moderada (P/T entre -2 y -3 DE)=2 Desnutrición aguda severa (P/T < -3 DE)= 3 Riesgo de sobrepeso (P/T entre +1 y +2 DE)=4 Sobrepeso (P/T entre +2 y +3 DE)=5 Obesidad (P/T > +3 de)=7 <u>Mayores de 5 años (IMC/E)</u> Normal (IMC/E entre +1 y -1DE)=7 Riesgo de delgadez (IMC/E entre -1 y -2DE)=8 Delgadez (IMC/E ≤ 2 DE)=9 Sobrepeso (IMC/E entre +1 y +2 DE)=10 Obesidad (IMC/E > +2 DE)=11
Antecedentes patológicos	Presencia de comorbilidades al momento del diagnóstico.	Cualitativo Nominal	0= NO 1= SI Cuál
Antecedentes familiares de enfermedades endocrinológicas	Antecedentes familiares de enfermedades endocrinológicas.	Cualitativo Nominal	0= NO 1= SI
Antecedente de menarca materna	Edad materna de primera menstruación	Cualitativo ordinal	Menor de 10 años =0 Entre 10 y 12 años=1 Entre 13 y 15 años=2 Mayor de 15 años=3
Síntomas referidos en la primera valoración por endocrinología Pediátrica: Vello axilar Vello púbico Crecimiento acelerado de la talla Primer ciclo menstrual Crecimiento mamario Crecimiento testicular Sudoración excesiva Secreción vaginal Aumento de peso Presencia de estrías Olor apocrino Cambio de la voz	Síntomas referidos en la primera valoración por endocrinología pediátrica.	Cualitativa nomina	0: No 1: SI
Primera atención de endocrinología pediátrica posterior a manifestaciones clínicas ^a	Meses de duración en la atención por primera vez de endocrinología pediátrica posterior a presentación de síntomas de pubertad precoz	Cualitativo ordinal	1 mes=0 1-3 meses=1 3-9 meses=2 9-12 meses=3 >12 meses=4
Manifestaciones clínicas			

Clasificación TANNER/NIÑAS	de	Estadios del desarrollo de la pubertad en cuanto a las características mamarias	Cualitativo Nominal	<p>Estadio 1: Ausencia de desarrollo mamario = 0</p> <p>Estadio 2: Pequeño botón mamario con aumento del diámetro de la areola =1</p> <p>Estadio 3: Glándula mamaria que sobrepasa la superficie de la areola =2</p> <p>Estadio 4: Aparición de un surco infra-mamario y protrusión de la areola y del pezón =3</p> <p>Estadio 5: Aspecto adulto y desaparición de la protrusión de la areola ± sobrepaso de la línea axilar=4</p>
Clasificación TANNER/NIÑAS	de	Estadios del desarrollo de la pubertad en cuanto a las características del vello púbico	Cualitativo Nominal	<p>Estadio 1: Ausencia de vello=0</p> <p>Estadio 2: Algunos vellos largos púbicos=1</p> <p>Estadio 3: Vello púbico por encima de la sínfisis =2</p> <p>Estadio 4: Vello púbico triangular que no llega a la raíz de los muslos =3</p> <p>Estadio 5: Vello púbico triangular que se extiende a la raíz de los muslos=4</p>
Clasificación TANNER/NIÑOS	de	Estadios del desarrollo de la pubertad en cuanto a las características del volumen testicular	Cualitativo Nominal	<p>Estadio 1: Volumen testicular inferior a 4 ml =0</p> <p>Estadio 2: Volumen testicular de 4-6 ml o longitud entre 2,5-3,2 cm =1</p> <p>Estadio 3: Volumen testicular de 6-12 ml o longitud entre 3,3- 4,1 cm =2</p> <p>Estadio 4: Volumen testicular de 12-16 ml o longitud entre 4,1-4,5 cm =3</p> <p>Estadio 5: Volumen testicular de 20- 25 ml o longitud superior a 4,5 cm</p>
Clasificación TANNER/NIÑOS	de	Estadios del desarrollo de la pubertad en cuanto a las características del vello púbico.	Cualitativo Nominal	<p>Estadio 1: Ausencia de vello=0</p> <p>Estadio 2: Algunos vellos largos púbicos=1</p> <p>Estadio 3: Vello púbico por encima de la sínfisis =2</p> <p>Estadio 4: Vello púbico triangular que no llega a la raíz de los muslos =3</p> <p>Estadio 5: Vello púbico romboidal que se extiende a la raíz del muslo y hacia el ombligo =4</p>
Variables paraclínicas				
Estudio Basal				
Estradiol		Primeros paraclínicos utilizados para realizar el diagnóstico por endocrinología pediátrica	Cuantitativa continua	pg/ml
LH		Primeros paraclínicos utilizados para realizar el diagnóstico por endocrinología pediátrica	Cuantitativa continua	UI/L
FSH		Primeros paraclínicos utilizados para realizar el diagnóstico por endocrinología pediátrica	Cuantitativa continua	UI/L

Estudio Dinámico			
Realización de estudio dinámico	Determinación en la realización de estudio dinámico como parte de los criterios diagnósticos paraclínicos	Cualitativo Nominal	0=NO 1= SI
Imágenes			
Carpograma	Realización de carpograma	Cualitativo Nominal	0= NO 1= SI
Ecografía Pélvica	Determinación de volumen y crecimiento uterino	Cualitativo Nominal	Volumen uterino <2cm ³ =0 Volumen uterino entre 2 – 2,9 cm ³ =1 Volumen uterino de 3 - 5 cm ³ =2
RM Cerebral	Realización de neuro imagen como parte de ayuda diagnóstica	Cualitativo Nominal	0= NO 1= SI
Variables ambientales			
Actividad física	Actividad deportiva aerobia antes, durante y después de pandemia por COVID-19	Cualitativo Ordinal	0 = Sin actividad 1= 1 vez a la semana 2= 2 veces a la semana 3= 3 o más veces a la semana
Comportamiento en alimentación	Consumo de frutas y verduras antes, durante y después de pandemia por COVID-19	Cualitativo Ordinal	0= No consumo de frutas ni de verduras 1= Consumo al menos de 1-3 frutas y verduras a la semana 2= Consumo >3frutas o verduras a la semana

Fuente: Elaboración propia.

5.7 CRITERIOS DE SELECCIÓN

5.7.1 Criterios de inclusión.

- Pacientes que asistieron a la consulta externa de endocrinología pediátrica con sospecha clínica.
- Pacientes cuyo diagnóstico de pubertad precoz se haya confirmado a través de criterios clínicos y paraclínicos y de acuerdo con las edades definidas para la misma: niñas antes de los 8 años y niños antes de los 9 años.
- Pacientes atendidos en la ciudad de Neiva – Huila, entre marzo del 2018 y abril del 2022, en cualquiera de estos 2 centros de asistenciales: Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva (HUN) y Endho Colombia IPS.

5.7.2 Criterios de exclusión.

- Menores con malformaciones congénitas hipotálamo-hipofisarias o neuroquirúrgicas asociadas.

5.8 PLAN DE ANÁLISIS

La recolección, organización, tabulación y codificación de las variables se realizó en el software Microsoft Excel 365®. Los análisis y gráficos se realizaron con los softwares StataCorp 15.0® y R 4.3.2, bajo el entorno R Studio.

Antes de realizar los análisis se hicieron pruebas de normalidad a las variables cuantitativas para determinar su distribución y de acuerdo con esto hacer uso de estadísticos paramétricos o no paramétricos, para esto se usó la prueba Kolmogorov–Smirnov, la cual está indicada para muestras mayores a 50 sujetos.

Para las variables cualitativas los análisis descriptivos se hicieron a partir de tablas con sus frecuencias y porcentajes. En el caso de las variables cuantitativas se calcularon las medidas de tendencia central y de dispersión, y se realizaron gráficos de acuerdo con su distribución.

Para realizar la comparación entre variables cualitativas se realizaron pruebas Chi cuadrados o pruebas de Fisher (de acuerdo con la frecuencia en las celdas), con su valor p y se calculó la magnitud del efecto con la V de Cramer. Para interpretar esta última se asume que valores $\leq 0,1$ indican una asociación muy débil; $>0,1 - 0,3$ débil; $>0,3 - 0,5$ moderada; $>0,5 - 0,7$ fuerte; y $>0,7$ muy fuerte.

Para evaluar los cambios en la tendencia de los casos de pubertad precoz antes y después de la pandemia se realizó un gráfico de líneas temporales y un gráfico de barras comparando periodos específicos, de modo que se representara el cambio en el número de casos por mes y por año.

5.9 FUENTES DE FINANCIACIÓN

Este proyecto se realizó a partir de recursos propios del investigador principal, se contó con el apoyo del recurso humano de docentes coinvestigadores quienes brindaron el tiempo requerido para la asesoría y elaboración del proyecto.

5.10 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se realizó una investigación sin riesgo de acuerdo con las consideraciones expuestas en el artículo 11 de la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud, en donde se establece que una investigación sin riesgo es aquella en la que se emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio.

Por otra parte, este estudio tuvo en cuenta los principios éticos para el desarrollo investigación médica en seres humanos divulgados por la Asociación Médica Mundial en la declaración de Helsinki (2008); para esto se propone desarrollar una metodología de

estudio clara, la cual fue evaluada y aprobada por el comité de ética en investigación del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo y Endho Colombia IPS. El estudio se ejecutó bajo un estricto compromiso de confidencialidad con el objetivo de proteger la intimidad de los sujetos del estudio, acorde a la ley 1266 del 2008 de hábeas data que regula el manejo de la información contenida en base de datos personales, por el cual se crea una base de datos anónima, con información no identificable por medio de códigos, la base de datos es de uso investigativo, solo fue utilizada por los investigadores y se diligenció formato de confidencialidad. Los autores expondrán los resultados tanto positivos como negativos de la investigación y mantendrán la exactitud de los datos.

Por la naturaleza descriptiva y retrospectiva del estudio, los principios bioéticos como autonomía, no maleficencia y justicia, no se encuentran directamente relacionados; sin embargo, se aplica el principio de beneficencia ya que a través de los resultados obtenidos en este análisis se logrará conocer las características de la población pediátrica con pubertad precoz atendida en la ciudad de Neiva, lo que permitirá mejorar la atención de estos pacientes.

Como resultados positivos que dejara la siguiente investigación, se podrá crear una base de datos general que incluyen datos sociodemográficos, clínicos y paraclínicos que permitirán caracterizar la población en estudio con respecto a la pubertad precoz que permita conocer la situación local y generar por parte de los investigadores publicaciones científicas; para los pacientes se realizarán recomendaciones y plan de manejo asistencial en esta patología.

- Conflicto de intereses. Ninguno de los investigadores declara que tenga algún conflicto de intereses con la realización de este trabajo de investigación.

- Alcance. Con el desarrollo de este proyecto se podrá aportar a la realización de protocolos de abordaje y manejo sobre la pubertad precoz, a su vez nos permitirá desarrollar futuras investigaciones en enfermedades endocrinológicas pediátricas enfocadas en aspectos como calidad de vida, funcionalidad y seguimiento con mayor rigor metodológico.

- Costo – Beneficio. Este proyecto será de gran impacto ya que es el primer estudio con este enfoque que se realizará en Colombia y en nuestra región, en donde se logrará evaluar las características generales de los pacientes pediátricos con pubertad precoz secundario a confinamiento por pandemia COVID 19.

- Impacto. Con la ejecución de este proyecto, se generará un impacto trascendental a la comunidad académica, científica, pacientes y población general permitiendo conocer el comportamiento de la pubertad precoz en la población pediátrica de la región asociado a confinamiento por COVID-19, y de esta manera mitigar las consecuencias indirectas en nuestros niños.

6. RESULTADOS

La muestra estuvo conformada por 191 menores, los cuales recibieron atención por consulta externa de endocrinología pediátrica entre el 2018 y 2022 en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva y en Endho Colombia IPS, y tuvieron diagnóstico confirmado de pubertad precoz.

Antes de realizar los análisis se hicieron pruebas de normalidad a las variables cuantitativas: meses al diagnóstico, LH, FSH y estradiol. En ninguna de estas se pudo probar la hipótesis de normalidad de modo que en todos los casos se usaron estadísticos no paramétricos.

6.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

A continuación, se presentan las principales características sociodemográficas de los pacientes con pubertad precoz que conformaron la muestra de este estudio por institución.

Tabla 3. Características sociodemográficas de los menores con pubertad precoz por institución

Variable	Categoría	HUN		Endho	
		F	%	F	%
Sexo	Femenino	102	99,03	86	97,73
	Masculino	1	0,97	2	2,27
Edad al momento del diagnóstico	5	2	1,94	3	3,41
	6	15	14,56	12	13,64
	7	41	39,81	37	42,05
	8	45	43,69	35	39,77
	9	0	0	1	1,14
Escolaridad	Primero	33	32,04	29	32,95
	Segundo	42	40,78	37	42,05
	Tercero	24	23,30	22	25,00
	Cuarto	4	3,88	0	0
Procedencia	Rural	14	13,59	10	11,36
	Urbana	89	86,41	78	88,64
Lugar de procedencia	Neiva	63	61,17	63	71,59
	Resto del Huila	16	15,53	19	21,59
	Tolima	7	6,80	5	5,68
	Caquetá	14	13,59	1	1,14
	Putumayo	3	2,91	0	0
Tipo de afiliación al SGSSS	Contributivo	53	51,46	72	81,82
	Subsidiado	22	21,36	10	11,36
	Especial	17	16,50	2	2,27
	Particular	11	10,68	4	4,55

Variable	Categoría	HUN		Endho	
		F	%	F	%
Tiempo a la primera atención con endocrinología pediátrica posterior a manifestaciones clínicas	1 a 3 meses	23	22,33	10	11,36
	4 a 6 meses	18	17,48	27	30,68
	7 a 9 meses	36	34,95	33	37,50
	10 a 12 meses	16	15,53	11	12,50
	Más de 12 meses	10	9,71	7	7,95

Fuente: Elaboración propia.

De la muestra total, el 53,9% (n=103) recibió atención en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva (HUN) y el 46,4% (n=88) en Endho. Conforme a las expectativas, la proporción de género fue predominantemente femenina en ambas instituciones, alcanzando un 99% en el HUN y un 97,7% en Endho.

Respecto a la edad, la mediana en ambas entidades fue de 7 años (RIQ= 7–8 años). La mayor parte de los menores se encontraba entre los 7 y 8 años, representando el 83,5% en el HUN y el 81,8% en Endho, destacándose la presencia de un único caso de 9 años en Endho, correspondiente a un niño. Es importante señalar que la edad mencionada se refiere al momento del diagnóstico y no al inicio de los síntomas, lo que podría explicar la presencia de menores con edades superiores al rango típicamente asociado con el diagnóstico de pubertad precoz.

En términos educativos, la mayoría de los menores asistía al primero o segundo grado de primaria, con un 72,8% en el HUN y un 75% en Endho. Predominantemente, procedían de áreas urbanas, con un 86,4% en el HUN y un 88,6% en Endho. Aunque la mayoría residía en Neiva o en otras partes del departamento de Huila (76,7% en el HUN y 93,1% en Endho), es notable que el HUN atendía a una mayor proporción de menores provenientes de otros departamentos, siendo Caquetá el más representativo (13,5%).

Se observaron diferencias importantes a considerar en el tipo de afiliación al Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) entre las dos instituciones. En el HUN, el 51,4% de los menores estaban afiliados al régimen contributivo, en contraste con el 81,8% en la IPS Endho.

En cuanto al tiempo transcurrido hasta la primera consulta con endocrinología pediátrica tras las manifestaciones clínicas de la pubertad precoz, se registró una mediana de 7 meses en ambos centros (RIQ = 4-10 meses en el HUN y RIQ = 5-9 meses en Endho). La mayoría de las consultas en el HUN se concentraron entre los 7 y 9 meses (34,9%), mientras que en la IPS Endho, los intervalos de 4 a 6 meses (30,7%) y de 7 a 9 meses (37,5%) presentaron porcentajes similares.

6.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

En la siguiente tabla se presenta el resumen de algunas de las características clínicas de relevancia en estos menores.

Tabla 4. Características clínicas de los menores con diagnóstico de pubertad precoz

Variable	Categoría	Frecuencia	Porcentaje
Estado nutricional: Índice de masa corporal	Delgadez	1	0,52
	Riesgo de delgadez	7	3,66
	Normal	104	54,45
	Sobrepeso	66	34,56
	Obesidad	13	6,81
Antecedente patológico	Sin antecedente	165	86,39
	Asma	12	6,28
	Infección vías urinarias	6	3,14
	Otros	8	4,19
Antecedentes familiares	Sin antecedente	147	76,96
	Madre/hermana con pubertad precoz	5	2,62
	Abuelo(a) con diabetes	26	13,61
	Mamá con hipotiroidismo	5	2,62
	Otros	8	4,19
Menarca materna	Menor de 10 años	12	6,28
	Entre 10 y 12 años	102	53,40
	Entre 13 y 15 años	71	37,17
	Mayor de 15 años	6	3,14

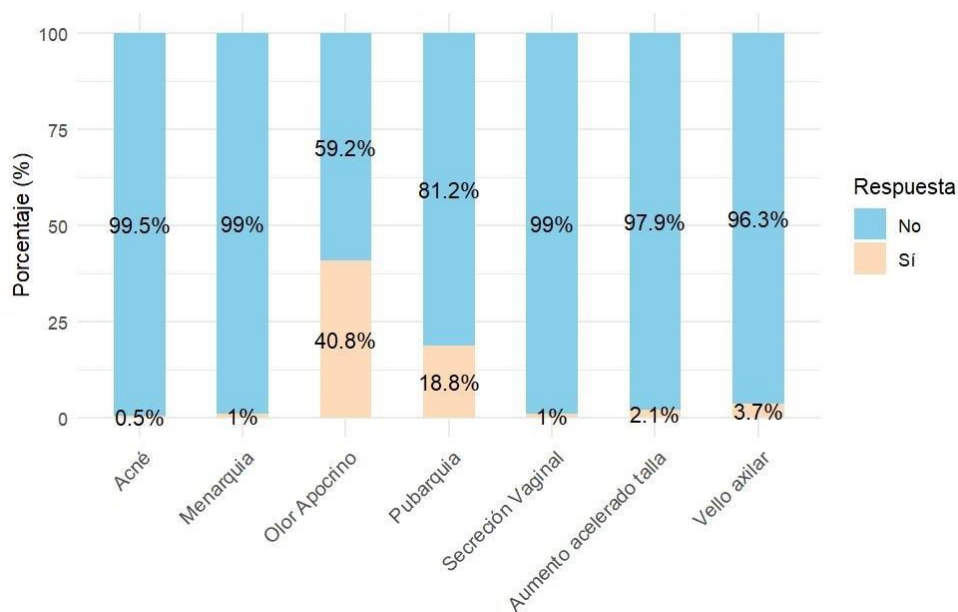
Fuente: Elaboración propia.

La mayor parte de estos menores tuvo un peso normal (54,45%), sin embargo, es importante considerar que el 41,37% estaba en sobrepeso u obesidad al momento de la valoración. En su gran mayoría no tuvieron antecedentes patológicos de importancia (86,39%), de los que sí tuvieron, el asma fue el más prevalente (6,28%). De igual forma, no se evidenciaron antecedentes familiares de importancia en gran parte de la muestra (76,96%), y quienes sí tuvieron, el principal antecedente fue la presencia de diabetes en alguno de los abuelos (13,61%).

Un antecedente que se considera de importancia es la edad de la menarca materna, en este grupo, esta se dio principalmente entre los 10 y 12 años (53,4%), y solo el 2,62% registraron madre o hermana con pubertad precoz.

En cuanto a los síntomas de pubertad precoz referidos en la primera consulta con endocrinología pediátrica, el 100% de las niñas cumplía criterios de telarquia; además se encontró que el 40,8% de los menores presentaba olor apocrino y el 18,8% pubarquia. Los otros síntomas se dieron en menores proporciones, ver Gráfica 2.

Gráfica 1. Síntomas diferentes a la telarquia referidos en la primera valoración por endocrinología pediátrica



Fuente: Elaboración propia.

En la consulta con endocrinología pediátrica se evaluaron las manifestaciones clínicas en estos menores, de acuerdo con la escala de Tanner, que describe los cambios físicos que se observan en genitales, mamas y vello púbico a lo largo de la pubertad en ambos sexos. En la tabla 5 se resumen los hallazgos separados por sexo.

Tabla 5. Clasificación según escala Tanner de los menores con diagnóstico de pubertad precoz

Variable	Categoría	Frecuencia	Porcentaje
Tanner mamario niñas	Estadio 2: Pequeño botón mamario con aumento del diámetro de la aréola	126	67,02
	Estadio 3: Glándula mamaria que sobrepasa la superficie de la aréola	59	31,38
	Estadio 4: Aparición de un surco infra-mamario y protrusión de la aréola y del pezón	3	1,60
Tanner vello púbico niñas	Estadio 1: Ausencia de vello	98	52,41
	Estadio 2: Algunos vellos púbicos largos	62	32,62
	Estadio 3: Vello púbico por encima de la sínfisis	25	13,37
	Estadio 4: Vello púbico triangular que no llega a la raíz de los muslos	3	1,60
Tanner testicular niños	Estadio 2: Volumen testicular de 4-6 ml o longitud entre 2,5 - 3,2 cm	1	33,33
	Estadio 3: Volumen testicular de 6-12 ml o longitud entre 3,3 - 4,1 cm	2	66,66
	Estadio 2: Algunos vellos púbicos largos	1	33,33

Variable	Categoría	Frecuencia	Porcentaje
Tanner vello púbico niños	Estadio 3: Vello púbico por encima de la sínfisis	2	66,66

Fuente: Elaboración propia.

Como puede verse en la tabla, en el caso de las niñas, la mayor parte estuvo clasificada en el estadio 2 de desarrollo mamario (67.02%), es decir presentaban un pequeño botón mamario con aumento del diámetro de la aréola, y en el estadio 1 del vello púbico, es decir que aún no tenían presencia del mismo.

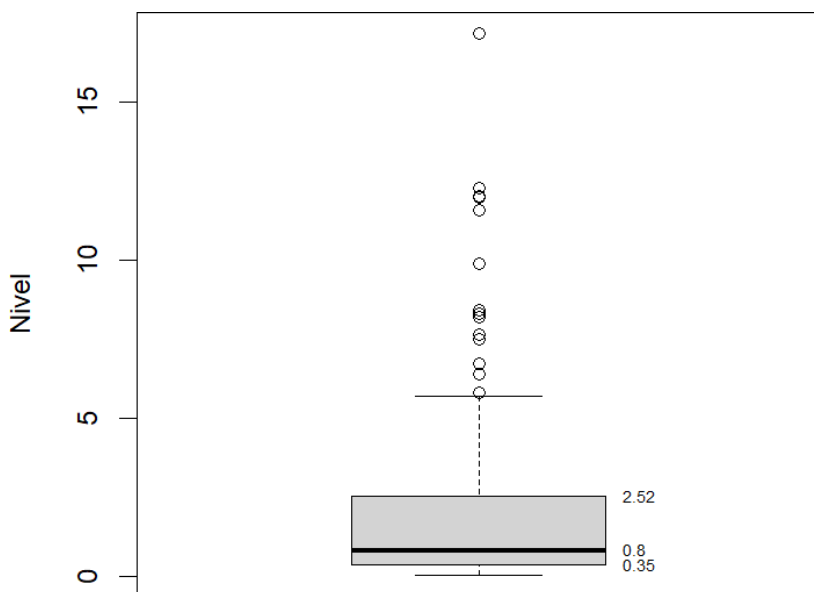
En cuanto a los niños, dado que apenas fueron 3 casos, tanto en el Tanner de clasificación testicular como en el del vello púbico, 2 de estos estaban en el estadio 3, es decir tenían un volumen testicular entre 6 a 12 ml y presentaban vello púbico por encima de la sínfisis; el otro menor estaba en el estadio 2 de clasificación en ambos casos.

6.3 VARIABLES PARACLÍNICAS

Estudio Basal

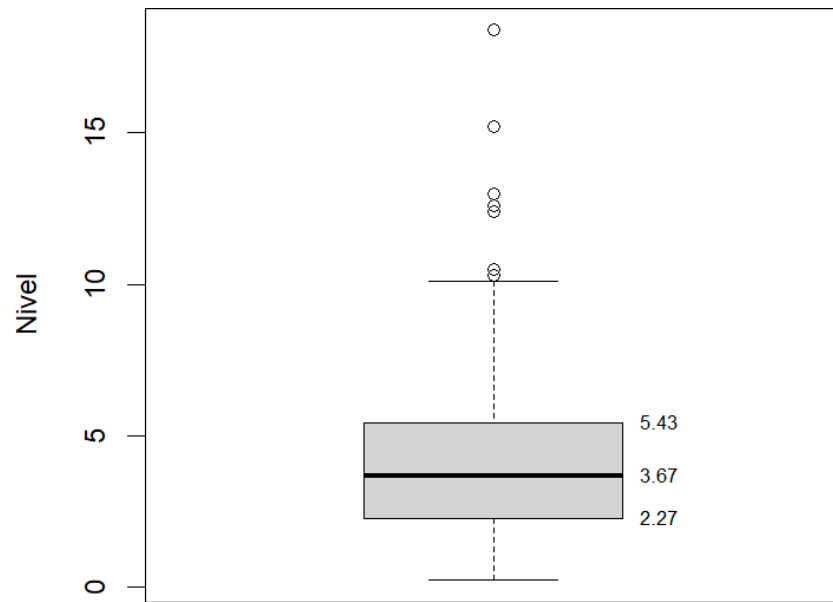
En el estudio basal en las menores con pubertad precoz se evaluaron las hormonas luteinizante (LH) ,foliculoestimulante (FSH) y estradiol, en las gráficas 2 ,3 y 4 se presenta la distribución de cada una de estas.

Gráfica 2. Distribución de la hormona LH en las menores con pubertad precoz



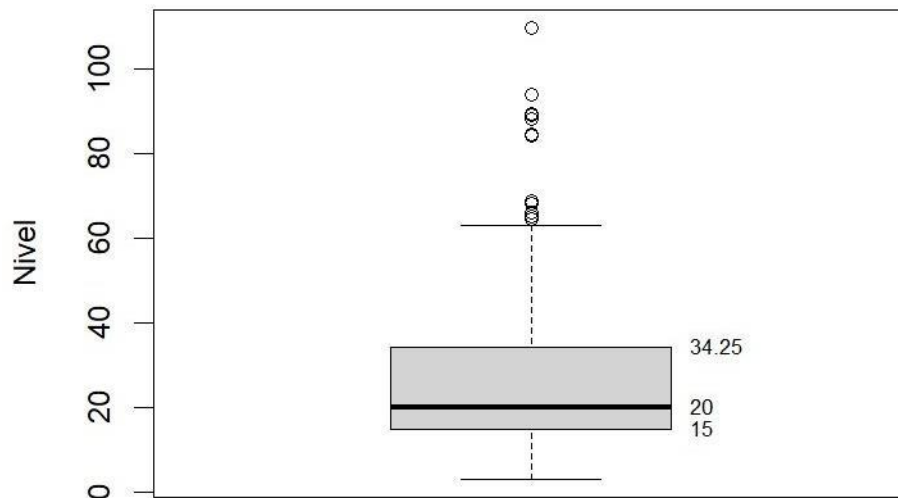
Fuente: Elaboración propia.

Gráfica 3. Distribución de la hormona FSH en las menores con pubertad precoz



Fuente: Elaboración propia.

Gráfica 4. Distribución del estradiol en las menores con pubertad precoz



Fuente: Elaboración propia.

Como puede verse en las figuras, en cuanto a la hormona LH en las niñas, el valor mínimo fue de 0,03 UI/L y el máximo de 17,17 UI/L, con una mediana de 0,8 UI/L (RIQ= 0,35 –

2,52 UI/L), lo que muestra que la mayor parte de la muestra obtuvo valores de hasta 2,52 UI/L. Y respecto de la hormona FSH en las niñas, la mediana fue de 3,67 UI/L (RIQ = 2,27 – 5,43 UI/L) con un valor mínimo en la muestra de 0,23 UI/L y un máximo de 18,4 UI/L.

En las menores que hicieron parte de la muestra, el estradiol tuvo una mediana de 20 pg/ml (RIQ= 15 – 34,25 pg/ml) con un mínimo de 3,2 pg/ml y un máximo de 109,8 pg/ml.

En general la varianza en la distribución de las hormonas es alta, con una tendencia a los valores bajos y la presencia de algunos casos extremos.

En cuanto a los niños, solo a 1 de estos se le midió el estradiol y se encontró un valor de 154 pg/ml, menor en el que la hormona LH fue de 0.52 UI/L y la FSH fue de 0,1 UI/L. A otro de los menores no se le midió el estradiol y se encontró que su LH fue de 1,8 UI/L y el FSH de 5 UI/L; y en el tercer menor se midió la testosterona total, con un valor de 0,78 pg/ml, la LH con un valor de 2,24 UI/L y la FSH con un valor de 2,5 UI/L.

Ecografía pélvica

Además de los análisis de sangre se realizaron ecografías pélvicas a las menores con pubertad precoz, en la tabla 6 se muestran los resultados.

Tabla 6. Volumen y crecimiento uterino encontrado en la ecografía pélvica

Volumen y crecimiento uterino	Frecuencia	Porcentaje
Normal	65	34,57
Volumen uterino entre 2 – 2,9 cm ³	91	48,40
Volumen uterino de 3 - 5 cm ³	32	17,02

Fuente: Elaboración propia.

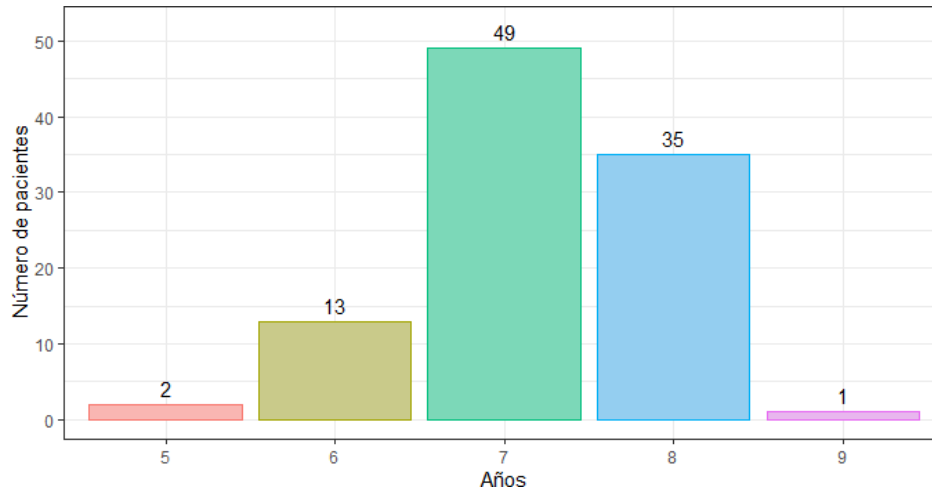
Como se puede ver en la tabla, de las 188 menores, el 17,02% de las niñas tenían un volumen uterino entre los 3 y 5 cm³ considerado como relevante para PP.

En el caso de los niños, a dos de estos se les realizó ecografía testicular, en uno de ellos se encontró un tumor de células de Leyding, que es el mismo menor con valores altos de estradiol; y en el otro se encontró un desarrollo testicular de TD 12 ml y TI 9 ml.

Resonancia magnética cerebral

Se elaboro el análisis de distribución de edades en los pacientes a quienes se realizó resonancia magnética cerebral.

Gráfica 5. Distribución de pacientes con estudio de resonancia magnética cerebral.



Fuente: Elaboración propia.

La distribución de edades de los pacientes con pubertad precoz con respecto al total de pacientes a los cuales se les realizó resonancia magnética cerebral (100 pacientes), vemos que 2 (2%) pacientes tienen 5 años, 13 (13%) tienen 6 años, 49 pacientes (49%) con 7 años, 35 pacientes (35%) con 8 años y un paciente (1%) con 9 años.

Estudios diagnósticos realizados según institución

En la tabla 7 se presenta la comparación en los estudios diagnósticos realizados en cada una de las instituciones de salud.

Tabla 7. Estudios realizados en el proceso diagnóstico de acuerdo con la institución

		HUN	Endho	Total		
Variable	Categoría	F (%)	F (%)	F (%)	p*	V de Cramér
Estudio dinámico	No	92 (89,32)	65 (73,86)	157 (82,2)	0,005	0,2014
	Sí	11 (10,68)	23 (26,14)	34 (17,8)		

Resonancia magnética cerebral	No	76 (74,51)	14 (15,91)	90 (47,37)	0,000	0,5852
	Sí	27 (25,49)	74 (84,09)	100 (52,63)		

*p para la prueba Chi cuadrado o test de Fisher
Fuente: Elaboración propia.

La tabla refleja que la proporción de realización de estudios dinámicos en la muestra total es considerablemente baja, alcanzando tan solo un 17,8%. Se observa una mayor frecuencia de estos procedimientos en la IPS Endho, donde se llevaron a cabo en el 26,1% de los casos, en contraste con el 10,7% en el HUN. En lo que respecta a la neuroimagen, esta se efectuó en el 52,6% de los casos, siendo notablemente más común en la IPS Endho, donde se aplicó al 84,9% de los menores.

Por lo tanto, se identificaron diferencias estadísticamente significativas en la implementación de estudios dinámicos y de neuroimagen dentro del proceso diagnóstico de niños con pubertad precoz, dependiendo de la institución. En Endho se presentó porcentajes superiores en ambos tipos de estudios. En relación con los estudios dinámicos, la asociación encontrada fue débil, mientras que para la neuroimagen, la asociación fue fuerte, lo que sugiere una diferencia notable entre las instituciones en la aplicación de este tipo de estudio diagnóstico.

Teniendo en cuenta estos hallazgos, y dado que hubo diferencias importantes en el tipo de afiliación al SGSSS entre ambas instituciones, se evaluó la asociación entre el tipo de afiliación y la realización de estudios dinámicos y de neuroimagen en los menores. Los hallazgos se presentan en la tabla 8.

Tabla 8. Estudios realizados en el proceso diagnóstico de acuerdo con el tipo de afiliación al SGSSS

		Contributivo	Subsidiado	Especial	Particular	p*	V de Cramér
		F (%)	F (%)	F (%)	F (%)		
Estudio dinámico	No	99 (79,2)	31 (96,9)	17 (89,5)	10 (66,7)	0,034	0,2127
	Sí	26 (20,8)	1 (3,1)	2 (10,5)	5 (33,3)		
Neuro imagen cerebral	No	48 (38,4)	21 (65,6)	13 (72,2)	8 (53,3)	0,005	0,2614
	Sí	77 (61,6)	12 (34,4)	5 (27,8)	7 (46,7)		

Fuente: Elaboración propia.

Se identificó una relación estadísticamente significativa entre la realización de los mencionados estudios diagnósticos y el tipo de afiliación al SGSSS; no obstante, en ambos casos, la fuerza de esta asociación resultó ser débil. Al examinar los porcentajes detalladamente, se observa que, en el régimen subsidiado, únicamente a un de los menores (3,1%) se les practicó estudio dinámico, y a un 34,4%, neuroimagen. Por otro

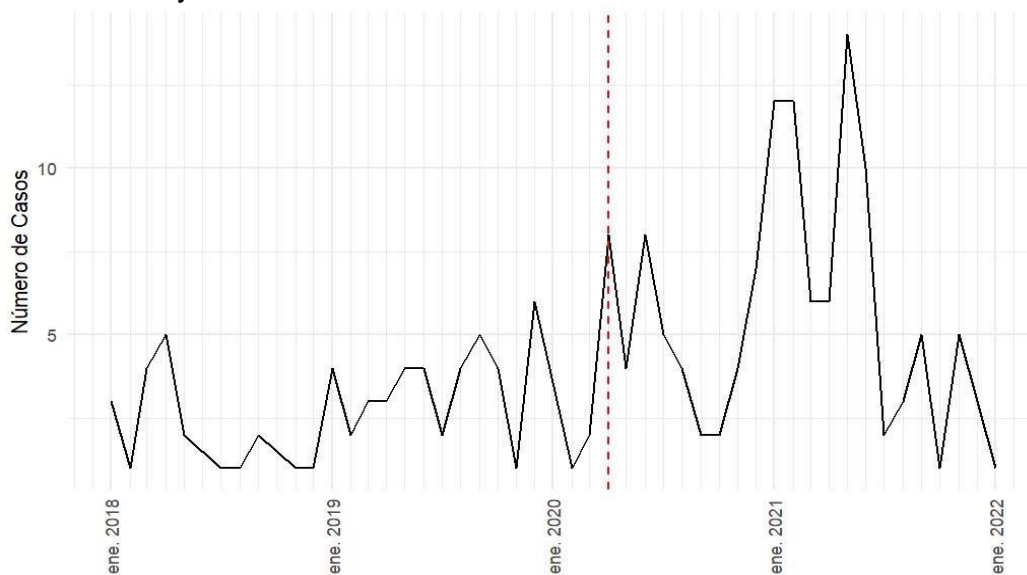
lado, en el régimen contributivo, estos procedimientos se realizaron en un 20,8% y un 61,6% de los casos, respectivamente.

Dado que la magnitud del efecto entre la realización de neuroimagen y la institución es fuerte y la asociación de esta con el tipo de afiliación es débil, se deben considerar otros factores que podrían estar incidiendo en la mayor frecuencia de este tipo de estudio diagnóstico en la IPS Endho, puntualmente como fue la edad de diagnóstico y el sexo masculino, en el contexto del diagnóstico de pubertad precoz.

6.4 FRECUENCIA DE CASOS Y SU ASOCIACIÓN CON LA PANDEMIA POR SARS-COV-2

En la gráfica 6 se presenta el gráfico de líneas temporales que muestra el número de casos por mes antes y después del inicio del confinamiento debido a la pandemia por SARS-CoV-2.

Gráfica 6. Número de casos de menores que iniciaron síntomas de pubertad precoz por mes, entre el 2018 y el 2022



Fuente: Elaboración propia.

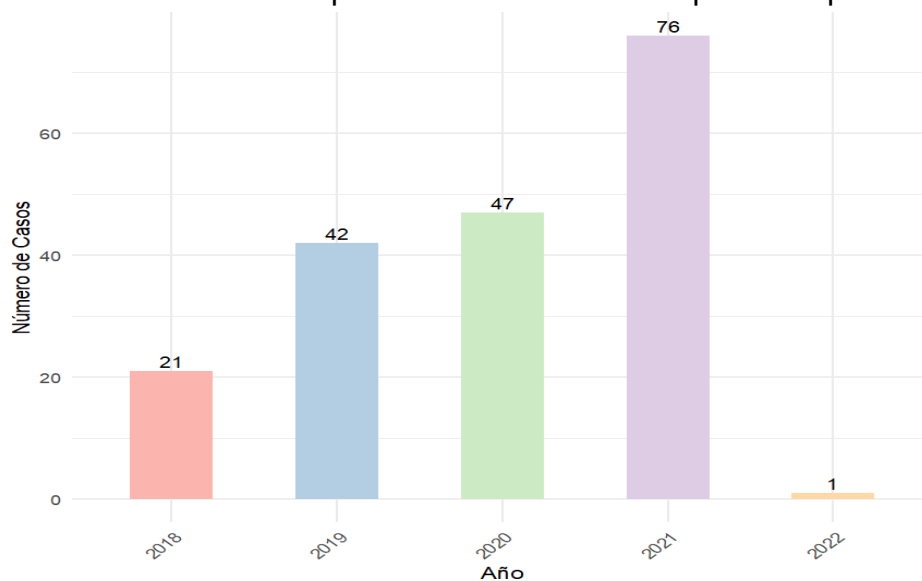
Como puede verse en el gráfico antes del inicio del confinamiento debido a la pandemia por COVID-19 (marzo 21 del 2020), en la mayor parte de los meses el número de menores que iniciaron síntomas de pubertad precoz fue de máximo 6 casos, para inicios de abril del 2020 este número aumentó a 8 casos, en mayo volvió a bajar y en junio volvió a subir a 8 casos; luego de eso, entre los meses de julio a noviembre del 2020 se mantuvo

en frecuencias similares a las encontradas antes de la pandemia; en diciembre del 2020 volvieron a subir los casos y durante el 2021 se evidencian los dos picos más altos en los meses de enero, febrero, mayo y junio, con 10 o más casos en estos meses. Luego de este mes, los casos vuelven a estabilizarse a los niveles encontrados antes de la pandemia.

Teniendo en cuenta que la reapertura de los colegios se dio de forma general en el país para enero del 2021, los menores que iniciaron síntomas en este año venían de un periodo de confinamiento que duró entre marzo 21 a diciembre del 2020.

En la gráfica 7 se presenta el total de casos nuevos por año, entre el 2018 y el 2022. Como se puede ver, entre el 2019 y el 2020 no hay una marcada diferencia de nuevos casos, que sí se evidencia en el año 2021, donde se presentó el mayor número de casos nuevos de menores que iniciaron síntomas de pubertad precoz (76), que corresponden al 39,8% de todos los casos en el periodo estudiado. Es de resaltar que en el año 2022 con corte al mes de marzo se atendió solamente a una menor con esta condición, la cual inició síntomas en enero; es posible que esto se deba a las demoras en la atención con endocrinología pediátrica, de modo que varios de los casos nuevos de ese año se pudieron atender después de abril del 2022, por lo que sus historias no fueron revisadas en este estudio.

Gráfica 7. Casos de menores que iniciaron síntomas de pubertad precoz por año



Fuente: Elaboración propia.

6.5 ASOCIACIÓN ENTRE ACTIVIDAD FÍSICA Y ALIMENTACIÓN CON EL CONFINAMIENTO DE PANDEMIA POR COVID-19.

Finalmente se evaluó si los patrones de alimentación, actividad física y estado nutricional variaron en los menores que iniciaron síntomas antes, durante y después del confinamiento de pandemia por COVID-19, los resultados se presentan en la siguiente tabla:

Tabla 9. Asociación entre patrones de alimentación y actividad física, y el confinamiento de pandemia por COVID-19 en los menores con pubertad precoz.

	Antes del confinamiento (antes de abril del 2020)	Durante el confinamiento (abril a diciembre del 2020)	Después del confinamiento (Desde enero del 2021)	Total		
Alimentación	F (%)	F (%)	F (%)	F (%)	p*	V ^ε
No consume frutas ni verduras	6 (8,6)	2 (4,6)	7 (9,1)	15 (7,9)	0,260	0,1177
1-3 frutas y verduras/semana	43 (61,4)	32 (72,7)	58 (75,3)	133 (69,6)		
≥ 4 frutas y verduras/semana	21 (30)	10 (22,7)	12 (15,6)	43 (22,5)		
<i>Total</i>	70 (100)	44 (100)	77 (100)	191 (100)		
Actividad Física	F (%)	F (%)	F (%)	F (%)	p*	V
Ninguna	6 (8,6)	6 (13,6)	15 (19,5)	27 (14,1)	0,372	0,1298
1 vez a la semana	27 (38,6)	16 (36,4)	29 (37,7)	72 (37,7)		
2 veces a la semana	30 (42,9)	19 (43,2)	31 (40,3)	80 (41,8)		
≥ 3 veces a la semana	7 (10)	3 (6,8)	2 (2,6)	12 (6,3)		
<i>Total</i>	70 (100)	44 (100)	77 (100)	191 (100)		
Sobrepeso/Obesidad	F (%)	F (%)	F (%)	F (%)	p*	V
No	39 (55,7)	30 (68,2)	45 (58,4)	114 (59,7)	0,401	0,0978
Sí	31 (44,2)	14 (31,8)	32 (41,6)	77 (40,3)		
<i>Total</i>	70 (100)	44 (100)	77 (100)	191 (100)		

*p para la prueba Chi cuadrado o test de Fisher, ^εV de Cramer.

Fuente: Elaboración propia.

De acuerdo con los resultados, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los patrones de alimentación, actividad física, y sobrepeso u obesidad en los menores que iniciaron síntomas de pubertad precoz antes, durante y después del periodo de confinamiento debido a la pandemia por COVID-19.

Además de esto se evaluó si existía alguna asociación entre los patrones de actividad física y la presencia de sobrepeso u obesidad en los menores, tampoco se encontró asociación entre estas variables (Chi²= 4,8573; p= 0,183; V de Cramér= 0,1595)

7. DISCUSIÓN

La pubertad es un proceso de maduración que ocurre en la adolescencia, caracterizado por el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, una rápida maduración ósea y un crecimiento acelerado, dicho proceso está influenciado por factores genéticos, metabólicos, psicológicos y ambientales (2). Se considera pubertad precoz al inicio de la pubertad antes de los 8 años para las niñas y antes de los 9 años en los niños. Según la literatura, se ha estimado que la prevalencia de pubertad precoz es de 0,2% en las niñas y menor a 0,05% en los niños, en quienes a pesar de ser menos frecuente, es más probable que se asocie a etiología del SNC o tumores ectópicos generadores de sustancias con actividad gonadotropínica, de presentación inusual y con alto nivel de malignidad (17).

En cuanto a la edad de presentación, en nuestro país, de acuerdo a Mejía L, la edad promedio de aparición de síntomas en niñas fue de $\pm 6,8 \pm 1,8$ años consultando casi un año más tarde de la aparición de los caracteres sexuales con una edad promedio de $\pm 7,8 \pm 1,31$ años; esto muy comparable en nuestro estudio donde la edad promedio de diagnóstico fue a los 7 años, sin embargo llama la atención como el 42.04% de los pacientes que acuden a la consulta de endocrinología pediátrica tienen 6 meses o menos de haber iniciado los síntomas, lo cual orienta que el inicio de presentación de la pubertad precoz se ha dado de forma más temprana.

De acuerdo con X Han, et al., las principales manifestaciones clínicas en pacientes con pubertad precoz son, en niñas el desarrollo mamario, la aparición de vello púbico y axilar y en niños el aumento del volumen testicular, desarrollo del vello púbico y el crecimiento y engrosamiento del pene. En contraste con los resultados del presente estudio, los principales síntomas que se evidenciaron en nuestra población fue el cumplimiento de los criterios de telarquía en el 100% de las niñas, olor apocrino en el 40,8% de los menores y pubarquía en el 18,8% de la población.

Se ha identificado que en las niñas la manifestación del inicio de la pubertad es la aparición de tejido mamario (telarquía) caracterizado por escala de Tanner en estadios de 2 o más, y en los niños el volumen testicular de 3 ml o más indica el inicio de la pubertad (27). En lo que corresponde a nuestro estudio el 98,4% de la muestra fueron mujeres, con rangos de edad entre los 5 a los 9 años siendo el grupo de 8 años el que presentó mayor incidencia de este evento, además se encontró que el 67% de las mujeres presentaron un Tanner mamario en estadio 2 y el 66,6% de los hombres presentaron una clasificación de Tanner testicular en estadio 3 correspondiente a volúmenes testiculares de 6 a 12 ml.

De manera adicional, el estudio basal de niveles de gonadotropinas (LH y FSH) obtenidos en la población estudiada, se identificó que la mediana de la LH fue de 0,8 UI/L, la mediana de la FSH fue de 3,67 UI/L y en el caso de los esteroides sexuales (estradiol y testosterona), en el estradiol la mediana fue de 20 pg/ml, de esta manera lo encontrado

en la literatura, establece que valores > 0.3 UI/L de LH son indicativos de pubertad, resultados similares encontrados por Lee DM, et al., con un valor de corte de LH basal de $0,1$ UI/L alcanzando una especificidad del $88,4\%$ (19); en el caso de la FSH niveles > 2.4 UI/l evidencian una especificidad del 86.4 al 94.7% y para el estradiol niveles obtenidos por encima de >20 pg/ml logran una especificidad del 64.8% para la detección de PPC en las niñas (32). En cuanto a la prueba de estimulación con GnRH, para nuestro estudio, solo fue realizada en 34 paciente; es importante considerar que sigue siendo el método de oro para el diagnóstico en casos de sospecha de PPC, como lo realizó Cipolla, C. et al. en enero 2019 y julio de 2022, observando un aumento progresivo de casos nuevos de PPC después de la pandemia por COVID-19 (41). Actualmente, la interpretación y los métodos de realización son reevaluados, simplificando la ejecución de la prueba, reduciendo el número de muestras e integrando los resultados con los datos clínicos, como es el caso de Sodero, G., quien determinó que realizando la prueba con una única medición de LH a los 30 minutos, representa una alternativa significativa a la prueba tradicional con mediciones seriadas, logrando optimizar costos y adherencia por parte de los pacientes (42).

Como referente importante, se han realizado estudios de asociación entre el aumento de casos de pubertad precoz y la pandemia por COVID-19, L Chioma y C Bizzarri et al., quienes compararon los casos probables de pubertad precoz que consultaron de marzo a septiembre de 2019 y los de 2020 en el mismo periodo de tiempo, encontrando que en 2020 se presentó un incremento significativo en el diagnóstico de casos de pubertad precoz central (28), por lo que fue necesario otros estudios que evaluaron este comportamiento, de tal forma Umamo et al, determinó que la incidencia fue 2.5 veces mayor entre abril de 2020 y abril del 2021 que entre 2017 y 2020; datos comparables con nuestro estudio donde el mayor número de casos nuevos estuvieron registrados en el año 2021.

Por otra parte, es importante correlacionar los cambios en el estilo de vida ya que están relacionados con la reducción de la actividad físicas durante la pandemia, generando mayor sedentarismo y malos hábitos de alimentación desencadenando una carga importante de sobrepeso y obesidad infantil. En lo que corresponde al tipo de alimentación, muchos de los estudios observaron que durante la pandemia por COVID-19 se presentó un alto consumo de alimentos refrigerados, con un contenido elevado de azúcar añadida y ricos en calorías evidenciando un aumento en el IMC (39).

En efecto, el vínculo entre el IMC y la PPC ha sido considerado como un causante en el aumento de la incidencia de la PPC; de acuerdo al peso, se ha contemplado hipótesis como la producción de hormonas sexuales por los altos niveles de leptina y bajos de adiponeptina modificando la regulación de las GnRH (36). Sin embargo, estudios realizados por Liu G, et al., en China evaluó el impacto de la obesidad como factor de riesgo de PPC durante el periodo comprendido entre noviembre de 2018 y marzo de 2021, y los efectos del sobrepeso y la obesidad no fueron significativos para la presentación de PPC si estos estuvieron presentes en un periodo menor a un año (38). De igual manera, hallazgos similares por Barberi C, et al. en el cual encontró un aumento

en el número de diagnósticos de PPC durante el confinamiento entre marzo 2020 y abril 2021 pero sin evidenciar un incremento significativo en el IMC, este solo se vio reflejado en una tendencia creciente en los meses posteriores (40). Otro estudio realizado en la Unidad de Endocrinología del Hospital infantil Bambino Gesù de Roma comparó los primeros meses de 2020 con los mismos meses del 2019 y describió un aumento significativo en la atención de la consulta ambulatoria por pubertad precoz, sin encontrar diferencias significativas en el IMC entre ambos grupos (3).

En el caso de la actividad física, Schmidt et al., en Alemania, obtuvieron resultados que demostraron una disminución en la actividad física durante la pandemia en todos los grupos de edad, con efectos negativos relevantes principalmente en los adolescentes. Por eso, se hace difícil comparar la incidencia y los hallazgos entre países, debido a que la respuesta ante la pandemia de COVID-19 varió ampliamente, específicamente por las políticas de restricción y el número de infecciones por COVID-19 que afectaron directamente, como fue el caso en China que durante el tiempo de confinamiento no se permitía ejercicio al aire libre, incluyendo el cierre de escuelas durante 68 semanas aproximadamente, mientras que países como Bélgica solo mantenían restricciones leves y en el caso de nuestro país, estas políticas de restricción fueron extendidas por fases e implementadas de forma diversa en cada una de las regiones (32).

En nuestro estudio, se logró encontrar que no existen diferencias estadísticamente significativas entre la frecuencia de casos de pubertad precoz y los patrones de alimentación, sobrepeso u obesidad y actividad física en pacientes antes, durante y después de la pandemia, posiblemente como una limitación de la metodología implementada ya que este es un estudio descriptivo, el cual reporta las características de un grupo de pacientes pero no permite realizar comparaciones del comportamiento de las variables a través del tiempo, por lo cual sirve para tener una línea de base en la caracterización de los pacientes con diagnóstico de pubertad precoz y se recomienda la implementación de otras metodologías que permitan establecer asociaciones precisas entre los casos de este evento y la pandemia por COVID-19.

8. CONCLUSIONES

Este estudio permitió caracterizar la población pediátrica a la que se realizó diagnóstico de pubertad precoz durante el periodo 2018 a 2022, evidenciando un predominio del sexo femenino, mayor frecuencia en la edad de 8 años al momento del diagnóstico y mayor procedencia del área urbana del departamento del Huila.

En el presente estudio logramos evidenciar que el 42,04% de los pacientes tuvieron una aproximación diagnóstica hasta la consulta de endocrinología pediátrica en menos de 6 meses.

De la población estudiada, el 100% de las niñas cumplían con criterios de telarquía y la mayor parte estuvo clasificada en estadio 2 de Tanner mamario y en estadio 1 de vello púbico y en los niños (3 casos) la mayoría estaban en Tanner testicular y de vello púbico en estadio 3.

De acuerdo a las pruebas de estudio basal, la medición de las hormonas analizadas se encontraba en valores significativos para diagnóstico de pubertad precoz, por otro lado solo en el 17,8% se les realizó estudio dinámico con mayor frecuencia en la IPS Endho.

El mayor número de casos de pubertad precoz se presentaron posterior al confinamiento por COVID 19, esto correspondiente al año 2021 con el 39.8% de todos los casos estudiados.

Finalmente, no se logró encontrar diferencias estadísticamente significativas entre la frecuencia de casos de pubertad precoz y los patrones de alimentación, sobrepeso u obesidad y actividad física en pacientes antes, durante y después de la pandemia.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Chen Y, Chen J, Tang Y, Zhang Q, Wang Y, Li Q, et al. Difference of Precocious Puberty Between Before and During the COVID-19 Pandemic: A Cross-Sectional Study Among Shanghai School-Aged Girls. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13(March):1–9.
2. Umamo GR, Maddaluno I, Riccio S, Lanzaro F, Antignani R, Giuliano M, et al. Central precocious puberty during COVID-19 pandemic and sleep disturbance: an exploratory study. *Ital J Pediatr [Internet]*. 2022;48(1):1–6. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01256-z>
3. Verzani M, Bizzarri C, Chioma L, Bottaro G, Pedicelli S, Cappa M. Impact of COVID-19 pandemic lockdown on early onset of puberty: experience of an Italian tertiary center. *Ital J Pediatr*. 2021;8(7):4–6.
4. Mojica-Crespo R, Morales-Crespo M. Pandemia COVID-19, la nueva emergencia sanitaria de preocupación internacional: una revisión. *Med Fam*. 2020;46(S1):72–84.
5. Aguirre RS, Eugster EA. Central precocious puberty: From genetics to treatment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab [Internet]*. 2018;32(4):343–54. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.05.008>
6. Stagi S, De Masi S, Bencini E, Losi S, Paci S, Parpagnoli M, et al. Increased incidence of precocious and accelerated puberty in females during and after the Italian lockdown for the coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic. *Ital J Pediatr*. 2020;46(1):1–10.
7. Acar S, Özkan B. Increased frequency of idiopathic central precocious puberty in girls during the COVID-19 pandemic: Preliminary results of a tertiary center study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2022;35(2):249–51.
8. Mejia L. Caracterización de pubertad precoz en pacientes femeninas de tres instituciones de Cali, Colombia. *Medicina (B Aires)*. 2015;37(4):331–8.
9. Brito VN, Latronico AC. Puberty: When is it normal? *Arch Endocrinol Metab*. 2015;59(2):93–4.
10. Feibelman TCM, da Silva AP, Resende DCS, de Resende EAMR, Scatena LM, Borges M de F. Puberty in a sample of Brazilian schoolgirls: Timing and anthropometric characteristics. *Arch Endocrinol Metab*. 2015;59(2):105–11.
11. Khan L. Puberty: Onset and Progression. *Pediatr Ann*. 2019;48(4):141–5.

12. Reinehr T, Ludwig Roth C. Is there a causal relationship between obesity and puberty? *Child Adolesc Heal*. 2018;3(1):44–54.
13. Kim YJ, Kwon A, Kyung Jung M, Ha S, Hyeon Seo G, Kim H-S. Incidence and Prevalence of Central Precocious Puberty in Korea: An Epidemiologic Study Based on a National Database. *J Pediatr*. 2019;208:221–8.
14. Brauner E V, Busch A, Eckert-Lind C, Koch T. Trends in the Incidence of Central Precocious Puberty and Normal Variant Puberty Among Children in Denmark, 1998 to 2017. *JAMA Netw Open*. 2020;03(10).
15. Carel J-C, Léger J. Precocious Puberty. *N Engl J Med*. 2008;358:2366–77.
16. Eckert-Lind C, Busch A, Petersen J. Worldwide Secular Trends in Age at Pubertal Onset Assessed by Breast Development Among Girls A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2020;174(4).
17. Bradley SH, Lawrence N, Steele C, Mohamed Z. Precocious puberty. *BMJ* [Internet]. 2020;368(January):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/doi:10.1136/bmj.l6597>
18. Kubo A, Deardorff J, Laurent CA, Ferrara A, Greenspan LC, Quesenberry CP, et al. Associations between Maternal Obesity and Pregnancy Hyperglycemia and Timing of Puberty Onset in Adolescent Girls: A Population-Based Study. *Am J Epidemiol*. 2018;187(7):1362–9.
19. Lee DM, Chung IH. Morning basal luteinizing hormone, a good screening tool for diagnosing central precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2019;24(1):27–33.
20. Veiga Cheuiche A, Guimaraes da Silveira L, Pedroso de Paula LC, Siqueira IR. Diagnosis and management of precocious sexual maturation: an updated review. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2021;180:3073–87. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00431-021-04022-1>
21. Choi KH, Chung SJ, Kang MJ, Yoon JY, Lee JE, Lee YA, et al. Boys with precocious or early puberty: incidence of pathological brain magnetic resonance imaging findings and factors related to newly developed brain lesions. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2013;18(4):183.
22. Dominique S, Ba H, Mekhail N, Ecosse E, Paulsen A, Zenaty D. Mutations in the maternally imprinted gene MKRN3 are common in familial central precocious puberty. *Eur Soc Endocrinol*. 2016;174(1):1–8.

23. José Martínez-Aedo Ollero M, Godoy Molina E. Pubertad precoz y variantes de la normalidad. *Asoc Española Pediatría* [Internet]. 2019;1:239–52. Available from: www.aeped.es/protocolos/
24. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in Girls. *Arch Dis Child*. 1970;45(239):13–23.
25. Organización Mundial de la Salud. 63.^a Asamblea Mundial de la Salud. Defectos congénitos [Internet]. Informe de la Secretaría. 2010. Available from: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_10-sp.pdf
26. Brito VN, Spinola-Castro AM, Kochi C, Kopacek C. Central precocious puberty: revisiting the diagnosis and therapeutic management. *Arch Endocrinol Metab*. 2016;60(2):163–72.
27. Kang YS, Yoo D-Y, Chung IH, Yoo E-G. Diurnal variation of gonadotropin levels in girls with early stages of puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;22(3):183–8.
28. Latronico AC, Brito VN, Carel J-C. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(3):265–74.
29. Miranda-Lora AL, Torres-Tamayo M, Zurita-Cruz JN, Aguilar-Herrera BE, Calzada-León R, Rivera-Hernández AJ, et al. Diagnóstico de pubertad precoz: Guía de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la pubertad precoz. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2020;77(Supl 1):7–14.
30. An R. Projecting the impact of the coronavirus disease-2019 pandemic on childhood obesity in the United States: A microsimulation model. *J Sport Heal Sci* [Internet]. 2020;9(4):302–12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2020.05.006>
31. Teixeira MT, Vitorino RS, da Silva JH, Raposo LM, Aquino LA de, Ribas SA. Eating habits of children and adolescents during the COVID-19 pandemic: The impact of social isolation. *J Hum Nutr Diet*. 2021;34(4):670–8.
32. Schmidt SCE, Anedda B, Burchartz A, Eichsteller A, Kolb S, Nigg C, et al. Physical activity and screen time of children and adolescents before and during the COVID-19 lockdown in Germany: a natural experiment. *Sci Rep* [Internet]. 2020;10(1):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78438-4>
33. Guthold R, Stevens GA, Riley LM, Bull FC. Global trends in insufficient physical activity among adolescents: a pooled analysis of 298 population-based surveys with 1·6 million participants. *Lancet Child Adolesc Heal* [Internet]. 2020;4(1):23–35. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642\(19\)30323-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642(19)30323-2)

34. Wang S, Fang J, Li J, Wang S, Su P, Wan Y, et al. Identification of urine biomarkers associated with early puberty in children: An untargeted metabolomics analysis. *Physiol Behav* [Internet]. 2023;270(July 2023):114305. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2023.114305>
35. Chioma L, Bizzarri C, Verzani M, Fava D, Salerno M, Capalbo D, et al. Sedentary lifestyle and precocious puberty in girls during the COVID-19 pandemic: an Italian experience. *Endocr Connect*. 2022;11(2).
36. Hoskyns, R. B., & Howard, S. R. (2023). Effects of the COVID-19 pandemic on the incidence of central precocious puberty; a narrative review. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*, 37(2), 102–109.
37. Oliveira Neto, C. P., Azulay, R. S. S., Almeida, A. G. F. P., Tavares, M. D. G. R., Vaz, L. H. G., Leal, I. R. L., Gama, M. E. A., Ribeiro, M. R. C., Nascimento, G. C., Magalhães, M., Santos, W. C. D., Facundo, A. N., Faria, M. D. S., & Lago, D. C. F. (2022). Differences in Puberty of Girls before and during the COVID-19 Pandemic. *International journal of environmental research and public health*, 19(8), 4733.
38. Liu, G., Guo, J., Zhang, X. et al. Obesity is a risk factor for central precocious puberty: a case-control study. *BMC Pediatr* 21, 509 (2021).
39. Androutsos O, Perperidi M, Georgiou C, Chouliaras G. Lifestyle changes and determinants of children's and adolescents' body weight increase during the first COVID-19 lockdown in Greece: The COV-EAT study. *Nutrients* (2021) 13(3):930.
40. Barberi, C., Di Natale, V., Assirelli, V., Bernardini, L., Candela, E., & Cassio, A. (2022). Implicating factors in the increase in cases of central precocious puberty (CPP) during the COVID-19 pandemic: Experience of a tertiary centre of pediatric endocrinology and review of the literature. *Frontiers in endocrinology*, 13, 1032914.
41. Cipolla, C., Sodero, G., Pane, L. C., Mariani, F., Di Sarno, L., Rigante, D., & Candelli, M. (2023). Auxological and Metabolic Parameters of Children Undergoing the Gonadotropin-Releasing Hormone Stimulation Test: Correlations with the Final Diagnosis of Central Precocious Puberty in a Single-Center Study. *Biomedicines*, 11(6), 1678.
42. Sodero, G., Pane, L. C., Di Sarno, L., Rigante, D., & Cipolla, C. (2023). GnRH test for the diagnosis of central precocious puberty: is it time to revisit the protocol ?. *Clinical pediatric endocrinology: case reports and clinical investigations: official journal of the Japanese Society for Pediatric Endocrinology*, 32(3), 192–194.

ANEXO

Anexo A. Cronograma de actividades de la investigación.

CRONOGRAMA GENERAL DE ACTIVIDADES PROYECTO																	
	Jun 2022	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene-Feb	Mar-Abr	May-Jun	Jul-Ago	Sep-Oct	Nov-Dic	Ene 2024	Feb	Mar	Abr
Revisión de la literatura y planteamiento del problema	X	X	X														
Diseño protocolo de investigación				X	X	X											
Revisión y aprobación investigación por el comité de ética médica							X										
Recolección de información								X	X	X	X	X	X				
Tabulación de datos													X	X			
Análisis de la información y resultados														X	X	X	
Informes preliminares														X			
Informes finales															X	X	X
Ponencias																	X