

Desarrollo sexual precoz en niñas

Early sexual development in girls

ANDREA J. ARCARI^a, ANALÍA V. FREIRE^a, MARÍA G. BALLERINI^a, MARÍA G. ROPELATO^a, MARÍA E. ESCOBAR^a,
MIRTA G. GRINGARTEN^a

RESUMEN

Se define como desarrollo sexual precoz en la niña a la aparición de caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años. Existen distintos tipos de desarrollo sexual precoz: Pubertad Precoz Central (PPC) producida por la reactivación prematura del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (HHG), Pubertad Precoz Periférica producida por actividad ovárica autónoma independiente del eje HHG y variantes del desarrollo sexual (pubarca y telarca precoz aisladas). Recientemente los avances en estudios moleculares y por imágenes han permitido precisar mejor su etiología.

El diagnóstico se basa en el examen físico, análisis de laboratorio y estudios por imágenes que permiten diferenciar las formas completas de sus variantes.

La PPC produce alteraciones emocionales en las niñas y aceleran la maduración esquelética comprometiendo la talla adulta por lo cual es necesario instituir el tratamiento adecuado.

La terapéutica de elección son los análogos de GnRH que mostraron ser seguros y efectivos en las niñas con PPC. Se presenta una revisión del tema enfatizando en las herramientas de utilidad para orientar al pediatra en el diagnóstico y realizar la pronta derivación al especialista en endocrinología infantil para el tratamiento y seguimiento de niñas con distintos tipos de desarrollo sexual precoz.

Palabras clave: Pubertad precoz central-Telarca Precoz-Pubarca precoz.

ABSTRACT

The appearance of secondary sexual characteristics before the age of 8 in girls is defined as early sexual development. There are different types of early sexual development: Central Precocious Puberty (CPP) produced by the premature reactivation of the hypothala-

mic-pituitary-gonadal axis (HPG), Peripheral Precocious Puberty produced by autonomous ovarian activity independent of the HPG axis and variants of sexual development (premature pubarche and telarche). Recently, advances in molecular studies and imaging have allowed to better define the etiology of early sexual development. The diagnosis is based on physical examination, laboratory analysis and imaging studies that allow differentiation of the complete form from their variants.

CPP produces emotional alterations in girls and accelerates skeletal maturation, compromising adult height. After confirming diagnosis it is necessary to institute the appropriate treatment. GnRH analogues have shown to be safe and effective in girls with CPP.

A review of the topic is presented, emphasizing on the useful tools to guide the pediatrician in the diagnosis and prompt referral to a pediatric endocrinologist for the treatment and monitoring of girls with different types of early sexual development.

Key Words: Central Precocious Puberty-Premature Telarche-Premature Pubarche.

INTRODUCCIÓN

La pubertad, período de transición entre la niñez y la adultez, se manifiesta inicialmente por la aparición de los caracteres sexuales secundarios, como consecuencia de cambios hormonales que progresivamente conducen a la madurez sexual completa. Este proceso ocurre por la adecuada maduración del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (H-H-G) que consta de tres componentes principales: 1) el GnRH (péptido liberador de gonadotropinas), secretado en forma pulsátil por neuronas especializadas del hipotálamo, 2) los gonadotro-

a. Centro de Investigaciones Endocrinológicas "Dr. César Bergadá" (CEDIE).
CONICET – FEI – División de Endocrinología, Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez".

Correspondencia: Andrea J. Arcari: ajarcari@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno que declarar.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar.



pos hipofisarios, que como respuesta al GnRH sintetizan y liberan las gonadotropinas LH y FSH, 3) las gónadas, que en respuesta a las gonadotropinas y a un sistema de regulación autocrina y paracrina producen esteroides sexuales y péptidos gonadales que regulan el eje mediante mecanismos de retroalimentación.

La edad de la pubertad en el ser humano está fuertemente influenciada por factores genéticos, étnicos, nutricionales y del medio ambiente. En la niña, la edad de 8 años es aceptada ampliamente como límite para el inicio del desarrollo puberal, que se evidencia habitualmente por el comienzo de desarrollo mamario o telarca. En EEUU y Europa, desde el siglo XIX, se había registrado un adelanto en la edad de la menarca (tendencia secular), como consecuencia de las mejores condiciones de vida pero en las últimas tres décadas esta tendencia parece haber cesado, ya que se ha observado sólo un leve adelanto de la edad de menarca.¹ A diferencia de la menarca, la edad de inicio de la telarca se ha adelantado debido al incremento de obesidad infantil^{1,2} y a otros factores como los disruptores endocrinos (DE) que son sustancias exógenas, que se encuentran en el medio ambiente o alimentos y que interfieren con la producción, liberación, transporte, metabolismo o acción biológica de las hormonas del sistema reproductivo. Las sustancias estrógeno-símiles pueden producir adelanto del desarrollo mamario dependiendo del tiempo y del momento de la exposición.

En Argentina el último estudio de la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP) en mujeres adolescentes sanas de todo el país muestra un promedio de edad de menarca de 12,45 años,³ mostrando poca diferencia con los datos anteriores de 1980, en el cual el promedio fue de 12,53 años.⁴ Hasta que se disponga de nuevos estudios poblacionales se recomienda mantener el límite de 8 años como comienzo normal de la pubertad.

Se presenta una revisión del tema con el fin de alertar al pediatra sobre distintos tipos de desarrollo sexual precoz para una adecuada derivación al especialista en endocrinología infantil.

Desarrollo sexual precoz (DSP)

En la niña, se define como la aparición de caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años de edad.

Existen distintos tipos de desarrollo sexual precoz (*Tabla 1*).

Pubarca Precoz

La pubarca precoz es la aparición aislada de vello pubiano antes de los 8 años de edad. En la mayoría de los casos se debe a la maduración prematura de la zona reticular de la corteza suprarrenal con incremento de los andrógenos suprarrenales, siendo el predominante el sulfato de dehidroepiandrosterona (SDHEA),⁵ que se considera marcador bioquímico de adrenarca.

En algunos casos, la pubarca precoz puede ser la primera manifestación de una forma no clásica de hiperplasia suprarrenal congénita (HSCNC) por deficiencia de 21-hidroxilasa. En una población Argentina de 100 niñas con pubarca precoz estudiadas en la División de Endocrinología del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez (HNRG) se observó una prevalencia de 5% de HSCNC por deficiencia de 21 hidroxilasa.⁶ Se ha descrito en niñas con pubarca precoz un leve aumento de la velocidad de crecimiento (VC) y de la edad ósea, sin repercusión sobre la talla final.⁷ La pubarca precoz fue considerada un proceso benigno sin repercusión en la vida adulta, aunque ha sido descrita en asociación con alteraciones hormonales y metabólicas desde la prepubertad⁵ y señalado su relación con el antecedente de retardo de crecimiento intrauterino, especialmente cuando existe ganancia ponderal excesiva durante la niñez.⁸ En la evolución a largo plazo de niñas con pubarca precoz se ha descrito leve adelanto de la menarca⁹ y en la adolescencia anovulación, hiperandrogenismo, dislipidemia e insulinoresistencia.^{5,10}

En la experiencia de los autores del presente artículo, las pacientes con historia de pubarca precoz presentaron hiperandrogenismo bioquímico y anovulación en 54% de los casos.^{11,12}

Tabla 1. Clasificación del Desarrollo Sexual Precoz

VARIANTES DE LA PUBERTAD

- Pubarca precoz
- Telarca precoz
- Menarca precoz

PUBERTAD PRECOZ CENTRAL O DEPENDIENTE DE GONADOTROFINAS (PPC)
PUBERTAD PRECOZ PERIFÉRICA O INDEPENDIENTE DE GONADOTROFINAS (PPP)

Telarca Precoz

Se denomina al desarrollo mamario aislado antes de los 8 años. Es frecuente su aparición antes de los dos años de edad, lo que puede explicarse por la actividad del eje HHG en esta etapa, que se manifiesta por niveles circulantes elevados de FSH y estradiol.¹³ Fuera de este período la telarca precoz puede deberse al contacto con DE por vía transdérmica (cremas de belleza o productos capilares), oral (por ingestión accidental de medicamentos hormonales, alimentos provenientes de animales tratados con hormonas o alimentación rica en fitoestrógenos) o a través de la lactancia materna (anticonceptivos).^{14,15} Los DE pueden actuar en forma similar al estrógeno, como ciertos detergentes, bifenilos policlorinados, herbicidas y pesticidas; estas sustancias se encuentran contaminando el agua, y podrían estar involucrados en la génesis de la TP.¹⁵

El diagnóstico se confirma por la desaparición de la telarca al eliminarse la fuente de contacto. En los casos en que no se encuentra la causa se define como telarca precoz idiopática (TPI).¹⁶ La TPI es la forma más común de telarca precoz. Los estudios de evolución de niñas con TPI muestran que en el 50% el desarrollo mamario se mantiene estacionario (pero con menos trofismo) y en un tercio desaparece espontáneamente.

En la División de Endocrinología del HNRG se analizaron las causas de telarca precoz y su evolución en 96 niñas, de las cuales, el 72% se diagnosticaron como TPI y de ellas el 7,3% evolucionó a PPC, sin que hubiera elementos clínicos o de laboratorio que predijeran esta evolución. Por otro lado, 72% de las niñas con TPI iniciaron pubertad entre los 8 y 9 años, edad más temprana que la normal en la población argentina.¹⁷ Mientras la TPI no necesita tratamiento, la PPC sí lo requiere porque su evolución espontánea tiene consecuencias desfavorables. Es por ello fundamental diferenciar ambos cuadros y reforzar el control evolutivo de estos casos.

Pubertad Precoz Central

El criterio clásico para definir Pubertad Precoz (PP) en la niña es el comienzo de desarrollo mamario a una edad menor a 2.5 DS de la media de la edad normal para una determinada población. En base a esta definición, en la población estudiada, se considera como límite la edad de 8 años. A pesar del adelanto antes mencionado respecto a la telarca, se recomienda no variar la edad de

evaluación diagnóstica para evitar el riesgo de no identificar niñas entre 7 y 8 años de edad con PP rápidamente progresiva o con patología del SNC subyacente.¹ La PPC es prevalente respecto a la pubertad precoz periférica, por lo que se hace referencia exclusivamente a la primera.

La PPC muestra dimorfismo sexual siendo más frecuente en niñas que en varones con una relación entre 10:1 hasta 20:1. La edad de presentación prevalece entre los 6 y 8 años de edad.¹⁸

Etiopatogenia de la PPC en niñas

La etiología de la PPC se resume en la *Tabla 2*. En la mayoría de los casos de PPC no es posible identificar la causa denominándose idiopática (PPCI).¹⁹ Recientemente, los avances en los estudios moleculares y en las técnicas de imágenes han permitido precisar mejor la etiología, disminuyendo el número de casos considerados idiopáticos.²⁰

Cuando la PPC se desencadena secundariamente a patología endocraneana se denomina pubertad precoz central neurogénica (PPCN). Algunas de las manifestaciones neurológicas o daños adquiridos que se han asociado a PPCN se detallan en la *Tabla 2*. Las causas neurogénicas corresponden al 10 % de las causas en las niñas.¹⁹

Los factores genéticos presentan un importante rol en la edad de comienzo puberal. Los primeros indicios surgieron a partir del análisis de antecedentes familiares hasta tercer grado en pacientes con PPC, donde se encontró un 27,5 % de PPC familiar con herencia AD y penetrancia incompleta.²¹ Luego surgieron estudios que implicaron la activación de los genes KISS1, y su receptor KISS1R y la inactivación de otros como el MKRN3 (codifica para Makorina) como causa de la reactivación prematura de la secreción de GnRH, en pacientes previamente clasificados como idiopáticos. Estos casos representan hasta el momento sólo un pequeño porcentaje de dichos pacientes (6,4% de las niñas estudiadas presentaron mutación de MKRN3).²²⁻²⁴

Diagnóstico de pubertad precoz

El diagnóstico se basa en el interrogatorio, el examen físico, estudios por imágenes y se confirma con estudios de laboratorio que evidencian el estado de activación puberal de eje HHG.

CUADRO CLÍNICO

El primer signo de pubertad precoz en la niña es habitualmente la telarca. Posteriormente o en



algunos casos simultáneamente aparece el vello pubiano, y por último el primer sangrado menstrual o menarca. La secuencia de los cambios puberales es similar a la pubertad normal en la mayoría de los casos de PPCI. La anamnesis debe incluir la historia familiar (edad puberal de familiares en la rama materna y paterna) y posibilidad de contacto con DE.

La evaluación antropométrica completa es fundamental, es de gran utilidad contar con medidas de talla previas a la consulta que permitan calcular la velocidad de crecimiento (VC). En la pubertad precoz central es característica la aceleración de la VC (mayor al percentilo 75). En el examen físico se suele constatar desarrollo mamario grado II-III de Tanner progresivo, con mamas tróficas y mucosa vulvar estimulación estrogénica variable (engrosamiento y palidez de la mucosa himeneal, leucorrea).

La evaluación inicial incluye edad ósea (Rx de mano y muñeca izquierda) y ecografía ginecológica. El avance de edad ósea a más de 2 desvíos estándar de la edad cronológica alerta sobre el posible cuadro de PPC. La ecografía ginecológica es de utilidad, donde puede observarse el aumento de la longitud uterina a más de 34 mm, y la presencia de engrosamiento endometrial. En la pubertad la proporción entre cuello/cuerpo uterino

pasa de ser 3/1 a ser 1/1 debido al crecimiento del cuerpo. El tamaño de los ovarios es variable, se considera como de características puberales un volumen mayor a 1,2 cm³.²⁵ La ecografía permite además descartar otras causas de desarrollo sexual precoz como los quistes o masas ováricas. Cuando los niveles séricos de gonadotropinas se encuentren en rango puberal (ver luego) y sugestivos de PPC, debe solicitarse una resonancia nuclear magnética (RNM) como método de elección para evaluar el SNC.

La RMN permite detectar masas intracraneanas u otras lesiones responsables de la PPC, especialmente los hamartomas (*Tabla 2*). Dado que la probabilidad de presentar patología de SNC se reduce con el aumento de la edad, se ha puesto en debate la necesidad de solicitar imágenes de SNC en niñas entre 6 y 8 años. Sin embargo, en los estudios realizados por los autores del presente artículo en la División de Endocrinología del HNRG en un grupo de 70 niñas con PPC entre 7 y 9 años de edad, se detectaron imágenes patológicas en 11,5%, y en más de la mitad de ellas no existían datos neurológicos que hicieran sospechar estos hallazgos, es recomendable efectuar imágenes del SNC en todas las niñas con diagnóstico de PPC.^{18,26,27}

Tabla 2. Etiología de la Pubertad Precoz Central (modificado de Latronico 2016)

Sin lesiones del Sistema Nervioso Central (SNC)

- Idiopática.
- Disruptores endócrinos.
- Causas genéticas: mutaciones con ganancia de función en genes que codifican kisspeptina (KISS1) y su receptor (GPR 54), o mutaciones con pérdida de función en la proteína Makorina 3 (MKRN 3).
- Anormalidades cromosómicas.
- Exposición temprana a esteroides sexuales (pubertad precoz secundaria).

Con lesiones-malformaciones congénitas del SNC

- Hamartoma hipotalámico
- Quistes aracnoideos supraselares
- Hidrocefalia
- Glioma o Neurofibromatosis tipo 1
- Esclerosis tuberosa
- Displasia septo-óptica
- Mielomeningocele

Con lesiones adquiridas del SNC

- Tumores: astrocitomas, ependimoma, pinealoma, glioma óptico o hipotalámico, craneofaringioma, disgerminoma, meningioma.
- Posterior a injurias: asfixia perinatal, infección, trauma, radioterapia.
- Enfermedad granulomatosa.
- Parálisis cerebral.

En conjunto, la sospecha diagnóstica de pubertad precoz surge por signos clínicos: telarca, signos de estimulación estrogénica vulvar, aceleración de la VC, asociados a progresión de la maduración esquelética (avance de la edad ósea) y agrandamiento uterino y ovárico evaluado por ecografía. Sin embargo, el aporte del laboratorio al diagnóstico de PPC es fundamental dado que permite confirmar la activación del eje H-H-G (dependiente del GnRH hipotalámico) marcando la característica progresiva del cuadro.

Diagnóstico bioquímico

La secreción de la unidad GnRH/LH es pulsátil, por lo cual la activación del eje gonadal no puede evidenciarse siempre con determinaciones basales de LH y FSH. El valor diagnóstico del basal de LH es variable, siendo confirmatorio del diagnóstico de PPC en el 50% de los casos. Los niveles basales de Estradiol tampoco resultan útiles para el diagnóstico ya que sólo el 42% de las niñas con PPC tienen concentraciones superiores al límite de corte. Los niveles de Estradiol mayores a 10 pg/ml son considerados puberales.^{28,29}

El diagnóstico bioquímico de PPC se basa en la evaluación de gonadotropinas séricas, especialmente LH, después del estímulo exógeno con GnRH natural o un análogo. La prueba de estímulo con GnRH consiste en la determinación basal LH y FSH, la administración de GnRH 100 µg/m² intravenoso en bolo y medición de LH y FSH a los 30 y 60 minutos posterior al GnRH (*gold standard*). El máximo valor de LH (pico de LH) se toma como diagnóstico de respuesta puberal, con un valor variable de acuerdo a diversos estudios. En la experiencia de los autores el nivel de LH >6 UI/mL empleando ECLIA (ensayo electroquimioluminiscente) presenta especificidad de 100% y sensibilidad de 94%.

Se han propuesto otras pruebas para la evaluación de la PPC utilizando el estímulo agudo con análogos de GnRH de acción rápida como Leuprolide o Triptorelina. Estas pruebas además ofrecen la posibilidad de evaluar el eje de manera integral por permitir explorar la respuesta de la gónada, como efector final del eje, y productor de los esteroides sexuales que se relacionan con los cambios físicos en las pacientes. Un estudio de validación diagnóstica realizado en la División de Endocrinología, HNRG empleando Triptorelina subcutánea ha mostrado una eficiencia diagnóstica de 96 % comparada con el *gold standard*. Un valor de LH

> 8 UI/mL a las 3 horas del estímulo sumado a un nivel de Estradiol > 80 pg/mL a las 24 hs tienen una sensibilidad del 94 % con especificidad del 100 % para el diagnóstico de PPC.³⁰

El diagnóstico diferencial entre la TPI y la PPC resulta difícil sobre todo en etapas tempranas de activación del eje gonadal. Al inicio, las características clínicas de la PPC, pueden ser indistinguibles de la TPI la cual representa un cuadro benigno que no requiere tratamiento.³¹ La evolución natural de la PPC conlleva un detrimento en la talla final dado que se acelera la edad ósea y la fusión de los cartílagos de crecimiento. Dicho efecto, como así también los disturbios psicosociales provocados por una maduración física inapropiada para la edad de la niña, pueden evitarse, con el diagnóstico adecuado y el tratamiento oportuno.

La terapia de elección para la PPC son los análogos de GnRH que frenan en forma transitoria y reversible el eje H-H-G. El tratamiento se efectúa con Triptorelina o Leuprolide, inyectable con formulaciones de depósito cada 28 días o cada 90 días.¹⁸

CONCLUSIÓN

Se recomienda la necesidad por parte del pediatra, de realizar controles semestrales en las pacientes entre los 6 y los 8 años de edad, para detectar tempranamente la aparición de signos de desarrollo sexual precoz y realizar la oportuna derivación al especialista para su diagnóstico, seguimiento y tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sørensen K1, Mouritsen A, Aksglaede L, et al. Recent secular trends in pubertal timing: implications for evaluation and diagnosis of precocious puberty. *Horm Res Paediatr* 2012;77(3):137-45.
2. Buck Louis GM1, Gray LE Jr, Marcus M, et al. Environmental factors and puberty timing: expert panel research needs. *Pediatrics* 2008;121(Suppl 3):S192-207.
3. Del Pino M, Bay L, Lejarraga H, et al. Peso y estatura de una muestra nacional de 1971 adolescentes de 10 a 19 años: las referencias argentinas continúan vigentes. *Arch Arg Pediatr* 2005;103:323-30.
4. Lejarraga H, Cusminsky M, Castro EP. Age of onset of puberty in urban argentinian girls. *Ann Hum Biol* 1980;7(6):579-81.
5. Ibáñez L1, Dimartino-Nardi J, Potau N, et al. Premature adrenarche--normal variant or forerunner of adult disease? *Endocr Rev* 2000;21(6):671-96.
6. Gryngarten M, Escobar ME, Campo S, et al. Detección de la deficiencia de 21 hidroxilasa en su forma



- no clásica en una población argentina de 100 niñas con pubarca precoz. *Endocrinología* 1998;45(suppl 1):25-30.
7. Ibañez L, Virdis R, Potau N, et al. Natural history of premature pubarche: an auxological study. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74(2):254-7.
 8. Neville KA, Walker JL. Precocious pubarche is associated with SGA, prematurity, weight gain, and obesity. *Arch Dis Child* 2005;90(3):258-61.
 9. Ibañez L, Jiménez R, de Zegher F. Early puberty-menarche after precocious pubarche: relation to prenatal growth. *Pediatrics* 2006;117(1):117-21.
 10. Ibañez L, de Zegher F, Potau N. Premature pubarche, ovarian hyperandrogenism, hyperinsulinism and the polycystic ovary syndrome: from a complex constellation to a simple sequence of prenatal onset. *J Endocrinol Invest* 1998;21(9):558-66.
 11. Gryngarten M, Escobar ME, Keselman A, et al. Evolución a largo plazo de niñas con pubarca precoz. *Rev Hosp Niños (B. Aires)* 2003;45:69-74.
 12. Escobar ME, Gryngarten M, Ballerini MG, et al. High prevalence of hyperandrogenism in adolescents with history of premature pubarche. *Horm Res* 2005;(suppl 1):208.
 13. Chellakooty M1, Schmidt IM, Haavisto AM, et al. Inhibin A, inhibin B, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, estradiol, and sex hormone-binding globulin levels in 473 healthy infant girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(8):3515-20.
 14. Partsch CJ, Sippell WG. Pathogenesis and epidemiology of precocious puberty. Effects of exogenous oestrogens. *Hum Reprod Update* 2001;7(3):292-302.
 15. Madhavapeddi R, Ramachandran P. Side effects of oral contraceptive use in lactating women - enlargement of breast in a breast-fed child. *Contraception*. 1985;32:437-43.
 16. Wilkins L, en *Diagnosis and treatment of endocrine disorders of childhood and adolescence*. Springfield-Illinois Charles C Thomas. Ed 3ª. 1965.p.206.
 17. Escobar ME, Gryngarten M, Ropelato MG, et al. Desarrollo mamario prematuro: etiología y evolución. *Rev Hosp Niños (B. Aires)* 2003;45:62-8.
 18. Escobar ME, Gryngarten MG, Ropelato MG, et al. Pubertad precoz en niñas. *Separata Montpellier* 2013;21 nro1.
 19. Cisternino M, Arrigo T, Pasquino AM, et al. Etiology and age incidence of precocious puberty in girls: a multicentric study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13(Suppl 1):695-701.
 20. Calandra R.S, Barontini M.B. *Fisiopatología Molecular y Clínica Endocrinológica*. Buenos Aires, Argentina, Eli Lilly Interamericana. Primera, 2015. Págs.229-68.
 21. De Vries L., Kauschansky A, Shohat M, et al. Familial central precocious puberty suggests autosomal dominant inheritance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(4):1794-800.
 22. Abreu AP, Dauber A, Macedo DB, et al. Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3. *N Engl J Med* 2013;368(26):2467-75.
 23. Silveira LG, Noel SD, Silveira-Neto AP, et al. Mutations of the KISS1 gene in disorders of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(5):2276-80.
 24. Teles MG, Bianco SD, Brito VN, et al. A GPR54-activating mutation in a patient with central precocious puberty. *N Engl J Med* 2008;358(7):709-15.
 25. De Vries L., Horev G, Schwartz M, et al. Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche. *Eur J Endocrinol* 2006;154(6):891-8.
 26. Cisternino M, Pasquino AM, Bozzola M, et al. Final height attainment and gonadal function in girls with precocious puberty treated with cyproterone acetate. *Horm Res* 1992;37(3):86-90.
 27. Chemaitilly W1, Trivin C, Adan L, et al. Central precocious puberty: clinical and laboratory features. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54(3):289-94.
 28. Brito VN, Batista MC, Borges MF, et al. Diagnostic value of fluorometric assays in the evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(10):3539-44.
 29. Ropelato MG, Gryngarten M, Martinez A, et al. Relación entre la actividad del eje gonadotrófico y la presentación clínica en niñas con desarrollo sexual precoz. *Rev Endocrinol Ginecol Reprod* 2003;10(2):27-34.
 30. Freire AV, Escobar ME, Gryngarten MG, et al. High diagnostic accuracy of subcutaneous Triptorelin test compared with GnRH test for diagnosing central precocious puberty in girls. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;78(3):398-404.

Texto recibido: 26 de junio de 2018.

Aprobado: 21 de agosto de 2018.

No existen conflictos de interés a declarar.

Forma de citar: Arcari A, Freire A, Ballerini M et al. Desarrollo sexual precoz en niñas. *Rev. Hosp. Niños (B. Aires)* 2018;60(270):244-249.