

Universidad Cardenal Miguel Obando Bravo
Facultad de Ciencias de la Salud



Tesis monográfica para optar al título de
Médico General

Línea de investigación: Salud y bienestar
Línea específica de investigación: Pediatría

Cuadro Clínico y Factores de Riesgo en Pacientes Pediátricos con Pubertad
Precoz, Revisión Sistemática

AUTOR(AS)

Flores-Larios, Stephanie Alejandra

<https://orcid.org/0009-0002-6898-0853>

Doña-García, Valeska Alexandra

<https://orcid.org/0009-0003-2726-4161>

Managua, Nicaragua

21 de agosto del 2026

Universidad Cardenal Miguel Obando Bravo

Facultad de Ciencias de la Salud



**Tesis monográfica para optar al título de
Médico General**

Línea de investigación: Salud y bienestar

Línea específica de investigación: Pediatría

**Cuadro Clínico y Factores de Riesgo en Pacientes Pediátricos con Pubertad
Precoz, Revisión Sistemática**

AUTOR(AS)

Flores-Larios, Stephanie Alejandra

<https://orcid.org/0009-0002-6898-0853>

Doña-García, Valeska Alexandra

<https://orcid.org/0009-0003-2726-4161>

TUTOR CIENTÍFICO Y METODOLÓGICO

René Alfonso Gutiérrez, MD, MSc, PhD.

Epidemiólogo, Salubrista Público

Doctor en ciencias de la salud

<https://orcid.org/0000-0002-9806-7419>

**REVISORES DE LA INVESTIGACIÓN
REVISOR DE CONTENIDO**

Dr. Francisco Hiram Otero Pravia
Decano de FCS-UNICA

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5520-536X>

**REVISOR Y CORRECTOR DE
ESTILO**

Dra. Xochilt Xilónem
Urrutia Marín

Coordinadora Área Clínica
FCS-UNICA

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9309-4584>

MANAGUA, NICARAGUA

21 de agosto del 2026

CARTA AVAL DE TUTOR CIENTIFICO Y METODOLOGICO

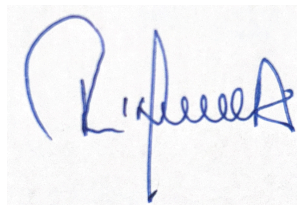
Haciendo constar la aprobación y revisión de la propuesta de investigación

Por este medio, hago constar que la Tesis para optar al título de Medico general, titulada, **Cuadro Clínico y Factores de Riesgo en Pacientes Pediátricos con Pubertad Precoz. Revisión Sistemática**, elaborado por las sustentante: **Stephanie Alejandra Flores-Larios**, Orcid: <https://orcid.org/0009-0002-6898-0853> y **Alexandra Valeska Doña-García**, Orcid : <https://orcid.org/0009-0003-2726-4161> cumple los criterios de coherencia metodológica de un trabajo tesis de Grado, guardando correctamente la correspondencia necesaria entre problema, objetivos, hipótesis de investigación, tipo de estudio, resultados, conclusiones y recomendaciones, cumple los criterios de calidad y pertinencia.

Las sustentantes: **Stephanie Alejandra Flores-Larios y Valeska Doña-García**, cumplieron abordando en profundidad un tema complejo y demostró las hipótesis propuestas para esta investigación, además cumple con la fundamentación bioestadística, que dan las evidencias y el soporte técnico a la coherencia metodológica del presente trabajo de Grado, cumpliendo de esta manera con todos los parámetros de calidad necesarios para su defensa, como requisito parcial para optar al grado de **Médico General**, que otorga la Facultad de Ciencias de la Salud y de la Universidad Cardenal Miguel Obando Bravo, Managua, Nicaragua.

Se extiende el presente Aval del Tutor Científico y Metodológico en la Ciudad de Managua, a los diez días del mes de julio del año dos mil veintiseis.

Atte.



René Alfonso Gutiérrez Aburto
Medico General
Maestro en Epidemiologia y Salud publica
Doctor en Ciencias de la Salud

Dedicatoria

A Dios, por haber sido nuestra guía, mi fortaleza y la luz en los momentos de mayor incertidumbre a lo largo de este exigente camino. Su sabiduría me ha acompañado en cada jornada de estudio y en cada guardia, otorgándonos la templanza necesaria para superar los desafíos académicos y personales, y permitiéndonos culminar hoy esta bendecida etapa de mi vida.

A nuestros padres, quienes con su amor incondicional, sus sacrificios silenciosos y su fe inquebrantable han sido el pilar fundamental de nuestra existencia. Gracias por enseñarnos el valor de la perseverancia, por sostener nuestra mano en las noches de desvelo y por creer en nuestra capacidad; este proyecto de investigación es el fruto de su esfuerzo constante y les pertenece tanto como a nosotras.

A nuestros maestros, tutores y compañeros de carrera, y de manera muy especial a cada paciente que se cruzó en nuestro camino durante la práctica clínica. Gracias por compartir con nosotros los secretos de la ciencia médica, por enseñarnos el verdadero significado de la empatía y la resiliencia, y por moldear la vocación de servicio que guiará cada paso de nuestra vida profesional.

Agradecimientos

Expresamos nuestro más profundo y sincero agradecimiento, en primer lugar, a nuestros amados padres y familias. Ellos han sido el pilar fundamental, el refugio seguro y el motor inquebrantable a lo largo de este exigente camino universitario; sus sacrificios silenciosos, su amor incondicional y sus palabras de aliento en las noches de desvelo transformaron nuestro cansancio en motivación, brindándonos el soporte emocional y material indispensable para alcanzar este gran sueño de convertirnos en profesionales de la salud.

También es necesario agradecer a nuestra alma mater, la Universidad Cardenal Miguel Obando y Bravo, por habernos abierto sus puertas y brindarnos las herramientas necesarias para transformarnos en profesionales de la salud. Guardamos un gran respeto a todo su cuerpo docente, aquellos maestros que con ética, paciencia y una alta calidad humana compartieron su valioso legado científico y clínico en las aulas, forjando en nosotros no solo los conocimientos técnicos de la medicina general, sino también los valores de servicio y humanismo indispensables para el ejercicio de nuestra noble profesión.

Declaramos profunda admiración a los especialistas en pediatría que nos han acompañado y enseñado a lo largo de la carrera, compartiendo con nosotros el arte de la medicina infantil. De manera muy especial, agradecemos a cada uno de los pequeños pacientes y a sus familias, quienes nos permitieron cuidarlos y nos otorgaron valiosas lecciones de vida al pie de la cama hospitalaria; su pureza, valentía y resiliencia sembraron en nosotros la sensibilidad humana y la empatía que siempre deben guiar la práctica de un médico general.

Queremos dedicar una mención especial y un sincero agradecimiento al Doctor Isidro Valle, por habernos otorgado el espacio para una entrevista clave dentro de nuestra investigación. Su valiosa disposición, su apertura y el tiempo brindado nos permitieron acceder a una perspectiva práctica e invaluable, aportando su vasta experiencia clínica al desarrollo y análisis de nuestra metodología, lo cual enriqueció significativamente los hallazgos de este estudio.

Finalmente, manifestamos nuestro más alto reconocimiento y gratitud al Doctor René Gutiérrez, por haber asumido con total entrega la labor de ser nuestro tutor de tesis. Le agradecemos profundamente por haber compartido con nosotros su valioso conocimiento académico, por su paciencia metodológica y por su guía constante en la revisión de cada apartado; su rigor científico fue el pilar esencial que orientó nuestros pasos y nos permitió culminar con éxito esta investigación monográfica para optar al título de Médico General.

Resumen

Objetivo: Sintetizar la evidencia clínica y los factores de riesgo en pacientes pediátricos con pubertad precoz. **Metodología:** Revisión sistemática de 13 estudios (2019-2026) evaluados con herramientas de calidad metodológica (PRISMA, STROBE, CARE y CONSORT). La búsqueda incluyó bases de datos internacionales (PubMed, LILACS, Cochrane, Google Scholar) y repositorios académicos de Nicaragua (UNAN, UNICA, CNU). **Resultados:** Aspectos clínicos: Se observó un claro predominio de la pubertad precoz central (PPC) en el sexo femenino, manifestada principalmente con telarca temprana y edad ósea avanzada. Las formas idiopáticas prevalecieron en niñas, mientras que las causas orgánicas fueron más frecuentes en niños. Factores genéticos: Se identificaron variantes patogénicas en los genes *MKRN3*, *DLK1* y *MECP2* en casos familiares. Factores no genéticos y ambientales: Destacaron la obesidad infantil, alteraciones metabólicas (elevación de leptina y adiponectina), déficit de vitamina D, exposición a disruptores endocrinos (ftalatos, parabenos e isoflavonas) y el impacto del confinamiento por COVID-19. **Conclusión:** La PPC afecta mayoritariamente a las niñas de forma idiopática. Su desarrollo resulta de una interacción entre variantes genéticas determinantes y factores de riesgo modificables como la obesidad, la exposición a disruptores químicos y el impacto ambiental post-confinamiento.

Palabras clave: Pubertad precoz, niños, niñas, factores de riesgo, clínica.

Abstract

Objective: To synthesize the clinical evidence and risk factors in pediatric patients with precocious puberty. **Methodology:** Systematic review of 13 studies (2019-2026) evaluated using methodological quality tools (PRISMA, STROBE, CARE, and CONSORT). The search included international databases (PubMed, LILACS, Cochrane, Google Scholar) and academic repositories from Nicaragua (UNAN, UNICA, CNU). **Results:** Clinical aspects: A clear predominance of central precocious puberty (CPP) was observed in females, presenting mainly with early thelarche and advanced bone age. Idiopathic forms prevailed in girls, whereas organic causes were more frequent in boys. Genetic factors: Pathogenic variants in the *MKRN3*, *DLK1*, and *MECP2* genes were identified in familial cases. Non-genetic and environmental factors: Childhood obesity, metabolic alterations (elevated leptin and adiponectin levels), vitamin D deficiency, exposure to endocrine disruptors (phthalates, parabens, and isoflavones), and the impact of COVID-19 lockdown were highlighted. **Conclusion:** CPP predominantly affects girls in an idiopathic manner. Its development results from an interaction between determinant genetic variants and critical modifiable risk factors such as obesity, exposure to chemical disruptors, and post-lockdown environmental impact. **Keywords:** Precocious puberty, boys, girls, risk factors, clinical features.

Índice de contenido

1. Introducción	1
2. Antecedentes	2
2.1 Antecedentes Internacionales	2
2.2 Antecedentes nacionales	5
3. Problema de la investigación y su relevancia clínica	6
3.1 Datos epidemiológicos y contexto actual	6
3.2 Brechas en la literatura existente	7
4. Pregunta de investigación con formato PECOS	9
5. Objetivos	12
5.1 Objetivo general	12
5.2 Objetivos específicos	12
6. Justificación	13
7. Limitaciones de la investigación	16
8. Marco Teórico	17
8.1 Estado del Arte	17
Características sociodemográficas de la población pediátrica con pubertad precoz	17
Cuadro clínico en pacientes pediátricos con pubertad precoz	18
Cuadro Clínico en Niñas	18
Cuadro Clínico en Niños	19
Maduración Ósea y Alteración del Crecimiento	20
Factores de Riesgo Metabólicos y Nutricionales	22
Factores de Riesgo Ambientales: Disruptores Endocrinos	23
Bisfenol A (BPA)	23
Ftalatos	24
Parabenos	24
Alquilfenoles y Compuestos Perfluorados (PFAS)	25
Fitoestrógenos	25
Factores de Riesgo Orgánicos y Lesiones del Sistema Nervioso Central	26
8. 2 Marco conceptual	27
Factores de Riesgo (Metabólicos y Ambientales)	29
9. Diseño metodológico	32
9.1 Tipo de estudio	32
9.2 Criterios de elegibilidad	32
Criterios de inclusión	32
Criterios de exclusión	33
Fuentes de obtención de información	33
Técnica de búsqueda de información	33

9.3 Estrategia de búsqueda bibliográfica	34
Utilización de operadores booleanos	41
Periodo de búsqueda bibliográfica	44
Periodo de estudio: últimos 7 años (2019- 2026)	44
Método de revisión bibliográfica	44
9.4 Diagrama Prisma	46
9.5 Proceso de extracción de datos	47
10. Análisis cualitativo de los datos	68
Control de sesgos entre los estudios incluidos en la revisión	68
Consideraciones éticas	68
11. Resultados y discusión de resultados	70
11.1 Características de los estudios	70
11.2 Resultados del metaanálisis	77
12. Conclusiones	95
13. Recomendaciones	96
14. Referencias	97
15. Apéndices	110
16. Anexos	115

Índice de tablas

Tabla 1. Signos clínicos más frecuentes de pubertad precoz	20
Tabla 2. Similitud de los descriptores encontrados en DeSC y MeSH	38
Tabla 3. Cuadro de tesauros y cadena de búsqueda	42
Tabla 4. Resumen de hallazgos: Datos de publicación	47
Tabla 5. Resumen de hallazgos: Contenido de publicaciones	51
Tabla 6. Artículos excluidos durante la fase de cribado	64

Índice de figuras

Figura 1. Mapa conceptual de estadios puberales de Tanner	21
Figura 2. Mapa conceptual de factores de riesgo de Pubertad Precoz	27
Figura 3. Vista de la página web DeCS/MeSH no. 1	35
Figura 4. Vista de la página web DeCS/MeSH no. 2	35
Figura 5. Vista de la página web DeCS/MeSH no. 3	37
Figura 6. Vista de la página web Portal Regional de la BVS no. 1	109
Figura 7. Vista de la página web Portal Regional de la BVS no. 2	109
Figura 8. Vista de la página web Portal Regional de la BVS no. 3	110
Figura 9. Vista de la página web Portal Regional de la BVS no. 4	110
Figura 10. Vista de la página web Cochrane Library no. 1	111
Figura 11. Vista de la página web Cochrane Library no. 2	111
Figura 12. Vista de la página web Cochrane Library no. 3	112
Figura 13. Vista de la página web National Library of Medicine	112
Figura 14. Vista de la página web Google académico no. 1	113
Figura 15. Vista de la página web Google académico no. 2	113
Figura 16. Diagrama Prisma	46
Figura 17. Análisis de resultados: Tipo de publicación	71
Figura 18. Análisis de resultados: Países de origen	72
Figura 19. Análisis de resultados: Revistas de los artículos publicados	73
Figura 20. Análisis de resultados: Años de publicación de los artículos	75
Figura 21. Análisis de resultados: Grupos de edad de los participantes	76
Figura 22. Análisis de resultados: Distribución de sexo de los participantes	78
Figura 23. Análisis de resultados: Clasificación de pubertad precoz	80
Figura 24. Análisis de resultados: Signos clínicos de los participantes	81
Figura 25. Análisis de resultados: Estadios clínicos de desarrollo mamario	83
Figura 26. Análisis de resultados: Estadios clínicos para crecimiento de vello	85
Figura 27. Análisis de resultados: Factores de riesgo entre participantes	86
Figura 28. Análisis de resultados: Estudios genéticos	89
Figura 29. Análisis de resultados: Causas de origen neurogénico	91

1. Introducción

La pubertad es el período final del crecimiento y maduración del niño en el que se alcanza la capacidad reproductiva, es una etapa de transición entre la infancia y la edad adulta. Comienza cuando aparecen los caracteres sexuales secundarios y aumenta la velocidad de crecimiento, más adelante el niño va experimentando cambios somáticos y psicológicos que progresan ordenadamente, hasta que al final alcanza la talla adulta, la madurez psicosocial y la fertilidad.

Pubertad precoz se define como la aparición progresiva de signos puberales a una edad cronológica menor a 12 años en niños y a 10 años en niñas. Incluye no solo cambios en las mamas y genitales sino también en aceleración del crecimiento y edad ósea. Por tanto, para que el diagnóstico de pubertad precoz sea en edad precisa, es importante asegurarse de que es progresiva y basarse no solo en hallazgos clínicos, sino también hormonales y radiológicos (Tembory, 2019). El estudio más reciente hecho a gran escala fue en Corea del Sur, donde la incidencia de la pubertad precoz se estima de 1/5.000-1/10.000, aunque en pacientes con enfermedades o lesiones del sistema nervioso central la incidencia es mucho mayor (Kang et al., 2021). Solo en 2020, la prevalencia anual de pubertad precoz central en niños y niñas aumentó de 2,7 a 206,5 (76,5 veces) y de 141,8 a 3439,9 (24,3 veces) por 100.000 personas, respectivamente.

En síntesis, la pubertad precoz se define con criterios estadísticos. Está causada por un conjunto de enfermedades de gravedad variable, aunque en la mayoría no se encuentra una causa desencadenante. Tiene importantes repercusiones sobre la maduración del niño, tanto clínicas como psicosociales y en el crecimiento. El propósito de este estudio es comparar los estudios realizados entre 2019 y 2026 alrededor del mundo respecto al cuadro clínico y factores de riesgo de la pubertad precoz en los pacientes pediátricos. Esto se realizó con la fe de que pueda ayudar a futuros profesionales al abordaje efectivo de esta patología que ha ido aumentando con los cambios en el estilo de vida moderno.

2. Antecedentes

2.1 Antecedentes Internacionales

Yoon (2018) realizó el estudio intitulado "*The prevalence of brain abnormalities in boys with central precocious puberty may be overestimated*", fue publicado en el año 2018 en la prestigiosa revista científica de acceso abierto *PLoS ONE*. La investigación tiene como país de origen a Corea del Sur, habiendo sido desarrollada por investigadores pertenecientes a instituciones médicas de ese país, principalmente del Hospital Universitario Ajou en la ciudad de Suwon.

En cuanto a su apartado metodológico, se trata de un estudio transversal y retrospectivo. El periodo de investigación abarcó más de una década, recolectando datos desde abril de 2003 hasta diciembre de 2016. La muestra inicial estuvo constituida por 151 pacientes masculinos diagnosticados con pubertad precoz central (PPC). Tras aplicar los criterios de exclusión (como haber sido diagnosticados previamente con tumores cerebrales o no contar con el estudio de imagen por rechazo o decisión médica), la muestra final evaluada quedó conformada por 138 niños, quienes contaban con una edad promedio de 9.51 años (4 de ellos menores de 8 años y 134 mayores o iguales a 8 años) y a los que se les realizó una resonancia magnética (RM) de la silla turca.

Los resultados revelaron que el 93% (128 niños) presentó hallazgos completamente normales en sus resonancias magnéticas cerebrales. Solo el 7% (10 niños) mostró anomalías cerebrales leves e incidentales (tales como quistes pineales, aracnoideos o de la hendidura de Rathke, hiperplasia hipofisaria y engrosamiento del tallo pituitario), y ninguno de estos hallazgos requirió de tratamiento médico o quirúrgico.

En consecuencia, el estudio concluye que la prevalencia histórica de lesiones cerebrales patológicas en varones con PPC (estimada tradicionalmente entre el 40% y el 75% en la literatura médica antigua) está significativamente sobreestimada hoy en día, sugiriendo que se reevalúe la necesidad de ordenar de forma rutinaria y obligatoria una resonancia magnética cerebral en todos los niños diagnosticados con pubertad precoz central,

especialmente en aquellos que gozan de buena salud, son neurológicamente asintomáticos y tienen 8 años de edad o más.

Liu et al. (2021) realizaron el estudio *“Obesity is a risk factor for central precocious puberty: a case-control study”* Fue publicado en el año 2021 en la revista médica de acceso abierto *BMC Pediatrics*. La investigación tiene como país de origen a China, habiendo sido llevada a cabo por investigadores del Departamento de Pediatría del Tercer Hospital de Xingtai y del Laboratorio Clave de Seguridad de la Salud Pública de la provincia de Hebei, perteneciente a la Universidad de Hebei.

Se diseñó como un estudio retrospectivo de casos y controles. El periodo de investigación comprendió desde noviembre de 2018 hasta marzo de 2021. Para conformar la muestra, los investigadores reclutaron a pacientes del Tercer Hospital de Xingtai; el grupo de casos quedó constituido por 846 niños diagnosticados con pubertad precoz central (PPC) (confirmada mediante criterios hormonales y clínicos), mientras que el grupo de control estuvo integrado por 1,650 sujetos sanos seleccionados aleatoriamente del mismo centro hospitalario y durante el mismo periodo, estableciendo una relación de aproximada de 1 caso por cada 2 controles.

Los resultados del análisis estadístico multivariable demostraron que el sobrepeso y la obesidad están significativamente asociados con un incremento en las probabilidades de desarrollar pubertad precoz central, de manera especialmente pronunciada en el sexo femenino. En las niñas, tanto el sobrepeso como la obesidad aumentaron el riesgo de PPC incluso tras ajustar variables como el peso al nacer, la lactancia materna exclusiva y los antecedentes parentales; además, este riesgo se incrementaba de forma proporcional a la duración del exceso de peso, siendo significativo si la condición persistía por más de un año. En los niños (varones), la asociación también fue estadísticamente significativa con respecto a la obesidad, aunque el impacto solo se observó cuando el exceso de peso se había prolongado por más de dos años.

En consecuencia, el estudio concluye que el sobrepeso y la obesidad prolongados durante la primera infancia actúan como factores de riesgo críticos para la PPC. Sugiere que

las intervenciones para el control y la pérdida de peso representan una estrategia fundamental en la prevención de la pubertad precoz en la población infantil.

Martínez et al. (2024) realizaron el estudio “*Pubertad precoz en niñas en un hospital de referencia*”, fue publicado en el año 2024 en la revista médica *Pediatría (Asunción)*. El estudio tiene como país de origen a Paraguay, habiendo sido llevado a cabo por un equipo de investigadores pertenecientes a las cátedras de Pediatría, Endocrinología Pediátrica, Ginecología Infanto-Juvenil y Reumatología Pediátrica de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción.

Se trata de una investigación de tipo observacional, descriptivo, retrospectivo y de corte transversal. El periodo de investigación abarcó cinco años, desde enero de 2017 a diciembre de 2021. La población y muestra final estuvo constituida por 48 pacientes de sexo femenino menores de 8 años de edad que consultaron por sospecha de pubertad precoz en el Servicio de Pediatría del Hospital de Clínicas de dicha universidad paraguaya.

Los resultados revelaron que la edad promedio de inicio de los síntomas fue de 5,4 $\pm$ 2,27 años, siendo el aumento mamario el motivo de consulta más frecuente (52,1%). El 70,8% de las niñas fue diagnosticado con pubertad precoz de origen central (PPC) y el 29,2% con pubertad precoz periférica (PPP), destacando la hiperplasia suprarrenal congénita y los quistes ováricos autónomos entre estas últimas. El perfil nutricional mostró que la mayoría de las pacientes estaba con peso adecuado (58,3%), mientras que el 27% presentó sobrepeso y el 14,5% obesidad.

Finalmente, el estudio concluye que la edad de inicio del desarrollo puberal en este grupo está adelantada en relación con la literatura clásica, siendo de etiología idiopática (no conocida) en la mayor parte de los casos de PPC (66,1%), y resalta la importancia de este trabajo al ser el primer reporte epidemiológico y de caracterización clínica sobre esta afección en Paraguay.

2.2 Antecedentes nacionales

En el contexto nacional, la pubertad precoz también ha despertado interés reciente, especialmente en centros hospitalarios de referencia como el Hospital Bautista y el Hospital Monte España en Managua. El título de investigación es *"Comportamiento clínico y factores asociados a pubertad precoz en niños menores de 8 años atendidos en Hospital Bautista y Hospital Monte España, Managua, noviembre 2022-marzo 2024"*. Fue sustentada en el año 2024 para optar al título de Medicina General y Cirugía. Fue desarrollada bajo el respaldo de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Internacional para el Desarrollo Sostenible (UNIDES), en la ciudad de Managua.

En cuanto a su diseño metodológico, se define como un estudio descriptivo de corte transversal. El periodo de investigación real en el que se recolectaron y analizaron los datos de los pacientes comprendió desde noviembre de 2022 hasta marzo de 2024. Para conformar la muestra, se incluyeron de forma consecutiva a 40 pacientes menores de 8 años que fueron diagnosticados con pubertad precoz en los dos centros hospitalarios mencionados (Hospital Bautista y Hospital Monte España).

Los resultados revelaron que la muestra estuvo compuesta casi en su totalidad por mujeres (97.5%) y pacientes de procedencia urbana (95%). Clínicamente, la aparición de la telarca (botón mamario) y la menarca (primera menstruación) ocurrió a una media de 6.7 años, mientras que la pubarca (aparición de vello púbico) se dio a los 7.25 años. Entre los estudios de apoyo, el 72.5% de los menores mostró un incremento adelantado de la edad ósea en las radiografías de mano, y un 15% de los niños presentó un microadenoma hipofisario en la resonancia magnética cerebral.

El estudio concluye que la pubertad precoz se manifiesta predominantemente en niñas que habitan zonas urbanas, señalando de manera contundente a la obesidad (presente en el 55% de los casos) y al sedentarismo (72.5% no realizaba ejercicio) como los principales factores de riesgo asociados a este desarrollo temprano.

3. Problema de la investigación y su relevancia clínica

3.1 Datos epidemiológicos y contexto actual

En las últimas décadas, la pubertad precoz ha emergido como una condición de creciente preocupación en la práctica pediátrica y endocrinológica global (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2023). Clásicamente, la incidencia de la pubertad precoz se ha estimado en un rango de 1 caso por cada 5,000 a 10,000 infantes (Stankiewicz et al., 2021). Sin embargo, registros epidemiológicos recientes evidencian un incremento drástico y acelerado en su frecuencia de presentación a nivel mundial (Soriano-Guillén y Argente, 2020). Un claro ejemplo de esta tendencia secular se ha observado en series a gran escala, donde la prevalencia anual de la pubertad precoz central (PPC) por cada 100,000 personas incrementó de manera alarmante, multiplicándose de forma diferenciada según el sexo y mostrando un repunte estadísticamente significativo en las tasas de diagnóstico.

La distribución epidemiológica manifiesta una clara e histórica disparidad de género:

- Predominio femenino: La literatura internacional reporta una relación de afectación de entre 10 y 20 niñas por cada varón afectado (Latronico et al., 2016).
- Prevalencia estimada: Metaanálisis de alcance global estiman una prevalencia combinada aproximada del 7.87% en el sexo femenino frente a un 3.98% en el sexo masculino. Asimismo, se registran variaciones geográficas notables con tasas particularmente elevadas en regiones de rápido desarrollo y en América del Sur (Cheng et al., 2024).

El estudio sistemático de la pubertad precoz resulta de vital importancia en la medicina contemporánea debido a las profundas repercusiones clínicas, psicosociales y de salud pública que genera en las etapas tempranas de la vida. Investigar y caracterizar localmente esta condición no solo es indispensable para optimizar el diagnóstico clínico temprano y evitar intervenciones terapéuticas tardías, sino también para identificar los determinantes ambientales y metabólicos modificables en nuestra población. Este trabajo seguiría un diseño de estrategias preventivas integrales que protegen la salud física y el bienestar socioemocional de la niñez.

3.2 Brechas en la literatura existente

A pesar del notable incremento en la producción científica global respecto a la pubertad precoz, la mayor parte de la literatura disponible proviene de naciones industrializadas o de regiones con perfiles sociodemográficos marcadamente distintos al entorno centroamericano (Cheng et al., 2024). Los estudios previos se han centrado prevalentemente en los mecanismos moleculares, las mutaciones genéticas específicas y la eficacia de los análogos de GnRH en cohortes con realidades metabólicas particulares (Acree et al., 2022). Sin embargo, existe una evidente escasez de investigaciones que analicen de forma integrada cómo los determinantes sociales de la salud, las transiciones nutricionales aceleradas y los patrones de sedentarismo post-pandemia interactúan de manera específica en poblaciones pediátricas de países en vías de desarrollo.

En el contexto de Nicaragua, aunque el Ministerio de Salud ha realizado esfuerzos por estandarizar la atención (MINSA, 2024), se carece de estudios clínicos y epidemiológicos publicados que caractericen de manera sistemática y actualizada el binomio entre factores de riesgo conductuales (como el sedentarismo y los hábitos alimenticios locales) y la presentación del cuadro clínico en los centros hospitalarios de referencia de la capital. La evidencia actual no ha resuelto en qué medida la distribución geográfica urbana o los cambios drásticos en los estilos de vida locales actúan como los principales catalizadores del desarrollo sexual anticipado, perpetuando una brecha de conocimiento que impide la formulación de estrategias preventivas contextualizadas a nuestra realidad nacional.

La literatura médica nacional debe priorizar la cuantificación del impacto de factores modificables tan cruciales como el sedentarismo y la malnutrición por exceso en el desencadenamiento de la maduración sexual anticipada. Mientras que a nivel internacional se debate intensamente sobre el rol de los disruptores endocrinos ambientales y las dietas hipercalóricas, en el ámbito local no se ha determinado con precisión estadística el peso relativo que tiene la transición agroalimentaria urbana en el desarrollo de la pubertad precoz. Al no existir análisis de frecuencias y correlaciones locales que vinculen directamente el Índice de Masa Corporal (IMC) elevado con la edad de aparición de los caracteres sexuales secundarios, las intervenciones preventivas continúan basándose en presunciones teóricas externas en lugar de datos nacionales objetivos.

Una de las brechas más profundas y menos exploradas en la literatura médica regional es el impacto directo de los disruptores endocrinos (DE) derivados de la exposición cotidiana a plásticos, juguetes de baja calidad y artículos de consumo masivo. Sustancias químicas como los bisfenoles (BPA) y los ftalatos, ampliamente utilizados en la manufactura de contenedores de alimentos y juguetes infantiles, poseen la capacidad de mimetizar a los estrógenos endógenos y unirse a sus receptores celulares, acelerando de forma silente la activación del eje gonadal (García & López, 2023). A pesar de la gravedad que esto representa, la evidencia actual se ha limitado a estudios experimentales *in vitro* o en modelos animales, existiendo un vacío crítico de datos epidemiológicos que cuantifiquen cómo la exposición acumulativa a estos materiales plásticos interviene en el debut de la pubertad precoz en contextos urbanos vulnerables.

Desde el punto de vista práctico y social, las implicaciones de esta investigación son de hondo calado para la salud pública y el bienestar familiar. La pubertad precoz no es meramente un desfase cronológico en la aparición de caracteres sexuales; representa una alteración del desarrollo que trunca la talla diana de los infantes y genera desajustes psicológicos severos debido a la disonancia entre la madurez física y la edad emocional. Los hallazgos de este estudio proporcionarán a los padres de familia, educadores y proveedores de salud un marco de referencia claro sobre los riesgos asociados al estilo de vida sedentario post-pandemia. Esto permitirá mitigar no solo las secuelas físicas de la condición, sino también el sufrimiento emocional, el aislamiento social y la vulnerabilidad psicológica a la que se exponen los niños nicaragüenses afectados.

Derivado de las lagunas de información y de las contradicciones evidenciadas en la literatura médica actual, surgen las siguientes interrogantes que guían el desarrollo de la presente investigación monográfica: ¿Cuál es el perfil clínico y epidemiológico predominante en los pacientes pediátricos diagnosticados con pubertad precoz en los centros hospitalarios de referencia de Managua durante el periodo de estudio? ¿Qué factores de riesgo modificables, específicamente el estado nutricional medido por el Índice de Masa Corporal (IMC) y el nivel de actividad física, muestran una asociación más prevalente en la población infantil afectada localmente?

4. Pregunta de investigación con formato PECOS

Aunque la pubertad precoz ha sido considerada históricamente una condición de baja prevalencia en la práctica pediátrica, en los últimos años ha venido aumentando, y se calcula en un rango estimado de un caso por cada 5,000 a 10,000 infantes. Esta distribución manifiesta una marcada disparidad de género, registrándose una clara predominancia femenina que oscila entre 10 y 20 niñas afectadas por cada varón (Yoon, 2021). Más allá de este desequilibrio estadístico, el principal reto clínico radica en que la inmensa mayoría de los casos diagnosticados en el sexo femenino corresponden a una etiología de origen idiopático. Esta falta de una causa orgánica o estructural identificable traslada el foco de atención hacia una compleja red de determinantes multifactoriales, donde las transiciones alimentarias contemporáneas, el incremento exponencial del sobrepeso y la obesidad infantil de origen urbano, así como la exposición constante a diversos factores ambientales

Los niños que experimentan una pubertad precoz pueden atravesar por cambios físicos y mentales antes de contar con la suficiente madurez emocional como para manejarlos. Por ende, no tienen el funcionamiento ejecutivo ni el autocontrol que les permita manejar sus sentimientos intensos. Además de las transiciones físicas que acompañan la pubertad, también se producen cambios emocionales y sociales. Los niños púberes empiezan a pensar en su identidad: quiénes son, qué les gusta, quiénes les atraen. Pueden tener sentimientos abrumadores, estar de mal humor y tener crisis. La relación con sus padres se puede volver tensa.

También hay certeza de que el entorno y los hábitos inciden en el comienzo de la pubertad. Uno de los factores más importantes es el índice de masa corporal, que fue afectado por el encierro, pues la niñez del mundo dejó de hacer ejercicio y empezó a consumir más alimentos ultraprocesados. Según las especialistas, niñas y niños con obesidad y sobrepeso son más propensos a tener PP, pero también ocurre al revés: la pubertad precoz propicia la acumulación de grasa en el organismo.

La incidencia de otros comportamientos apenas empieza a estudiarse. Por lo anterior se formula la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son los aspectos clínicos y factores de riesgo asociados a pubertad precoz en pacientes pediátricos?

De igual manera se sintetiza el problema:

1. ¿Cuáles son las características socioclínicas de los pacientes pediátricos con pubertad precoz?
2. ¿Cuáles son los aspectos clínicos de pacientes pediátricos con pubertad precoz?
3. ¿Qué perfil epidemiológico se considera factor de riesgo asociado a la aparición de pubertad precoz?

P (Población/paciente/problema): Pacientes pediátricos: niños y niñas.

E (Exposición): Pubertad precoz

Aspectos clínicos de la pubertad precoz

Factores de riesgo asociados de pubertad precoz

C (Comparador/control): No se contempla grupo de Comparación.

O (Resultado): Resultados: con este estudio de carácter descriptivo se busca identificar los factores de riesgo, las características clínicas y el abordaje de la pubertad precoz.

S (Diseño de estudio): Revisión sistemática.

1. Características socioclínicas de niños y niñas con pubertad precoz

Edad

Sexo

Etnia

Edad de Inicio de Síntomas

Antecedentes familiares

Genética

Comorbilidades

Edad biológica del diagnóstico

Años de evolución de la enfermedad

2. Signos y síntomas de pubertad precoz

Telarquia

Menarquia

Sudoración

Acné

Aumento de estatura no de acuerdo a edad cronológica

Edad ósea no de acuerdo a edad cronológica

Desarrollo sexual temprano

3. Factores de riesgo para pubertad precoz

Nutrición del niño

Genética

Disruptores endocrinos

5. Objetivos

Objetivo general

Sintetizar la evidencia clínica disponible respecto a los aspectos clínicos y factores de riesgo de pubertad precoz en pacientes pediátricos.

Objetivos específicos

1. Describir las características socioclínicas de los pacientes con pubertad precoz.
2. Sintetizar los aspectos clínicos de niños con pubertad precoz presentados en cada literatura nacional e internacional consultada.
3. Determinar los factores de riesgo asociados a la pubertad precoz en niños y niñas estudiados.

6. Justificación

Originalidad: No se ha realizado ninguna revisión sistemática sobre este tema a nivel nacional. Es por esto que constituye un gran vacío en el ámbito investigativo y en este sentido esta investigación es original.

Conveniencia institucional: El conocimiento sobre la pubertad precoz permite a los profesionales de la salud diagnosticarla en una etapa temprana, lo que es crucial para abordarla de manera efectiva. La pubertad precoz puede tener efectos negativos en la salud de los niños, incluyendo problemas de crecimiento, desarrollo óseo y trastornos emocionales. El estudio de esta condición es esencial para minimizar estos impactos. Es por ello que esta investigación busca describir el comportamiento de esta condición en la población nicaragüense.

Relevancia Social: En los últimos años ha aumentado la preocupación acerca de la pubertad precoz en la población pediátrica. Actualmente la sociedad se ve caracterizada por un aumento en el consumo de carbohidratos, frituras, dulces, bebidas gaseosas o jugos azucarados y una alta disminución de las actividades físicas y consumo de fibras. Estos son factores asociados a la aparición de pubertad precoz y por eso es necesario crear conciencia sobre la ingesta de una dieta adecuada. Permite sentar pautas diagnósticas y terapéuticas que antes no han sido establecidas.

Implicaciones prácticas y clínicas: Esta investigación ayuda a resolver vacíos de conocimiento, a la vez que será guía de referencia para futuros estudios efectuados por estudiantes que deseen abarcar el tema para optar por el título de Medicina general.

Valor teórico: A medida que se continúa la recolección de datos se recopila toda la información que concierne a la pubertad precoz. Cada caso, dependiendo de los factores asociados (nutricionales, genéticos, neurológicos) tiene sus determinadas variantes manifestadas y se miden con diferentes escalas de reconocimiento internacional.

Utilidad metodológica: Este estudio permite ser una herramienta para aquellos investigadores que deseen elaborar un estudio de campo de carácter analítico. Propone diseños comparativos que resumirá en cuentas sencillas el abordaje de esta patología de acuerdo a diferentes protocolos de salud.

Factibilidad del estudio: La investigación, al tratarse de una revisión sistemática, no necesita la autorización del MINSA para ser efectuada. Además, ha sido aceptada como temática y por su diseño por el comité de ética de la Facultad de ciencias de la salud de la Universidad Cardenal Miguel Obando Bravo.

Viabilidad del estudio: Se cuenta con el tiempo para realizar esta investigación, realizada por un un equipo de investigadores que con recursos propios y sin conflictos de intereses políticos, sociales, financieros entre otros llevan a cabo este proyecto.

7. Limitaciones de la investigación

El desarrollo de la presente revisión sistemática se rigió bajo estrictos criterios de elegibilidad y un protocolo estructurado de acuerdo con la declaración PRISMA; no obstante, es imperativo reconocer una serie de limitaciones intrínsecas y extrínsecas que pudieron haber influido en el alcance de los resultados obtenidos respecto al cuadro clínico y los factores de riesgo en pacientes pediátricos con pubertad precoz. Una de las principales limitantes radica en el fenómeno del sesgo de publicación, un problema ubicuo en la investigación biomédica. Existe una marcada tendencia en las bases de datos internacionales a publicar con mayor frecuencia estudios que arrojan resultados estadísticamente significativos o asociaciones positivas entre ciertos factores de riesgo y el desarrollo de la patología.

Por el contrario, aquellas investigaciones que demuestran la ausencia de correlación clínica o que reportan datos inconcluyentes suelen quedar relegadas a la denominada literatura gris o simplemente no son aceptadas por las revistas de alto impacto. A pesar de haber realizado una búsqueda exhaustiva, la exclusión de tesis doctorales no indexadas y resúmenes de congresos pudo haber privado a esta revisión de matices o hallazgos contradictorios que enriquecerían el análisis bimodal del fenómeno. Aunado a esto, las restricciones de acceso financiero representaron una barrera secundaria, ya que algunos artículos identificados en el tamizaje inicial se encontraban bajo muros de pago de editoriales cerradas.

Aunque se intentó mitigar esta limitación mediante la solicitud directa a los autores principales, los tiempos de respuesta o la falta de estos impidieron la incorporación de algunos datos epidemiológicos potencialmente valiosos. Por otra parte, el protocolo de investigación estableció de forma pragmática la inclusión de literatura publicada exclusivamente en los idiomas español e inglés. Aunque estos idiomas concentran la mayor parte de la producción científica global indexada en Scopus o PubMed, la pubertad precoz —particularmente tras el confinamiento por la pandemia— ha sido un fenómeno ampliamente estudiado en regiones asiáticas de habla no inglesa.

A esto se suma que el marco temporal seleccionado para esta revisión abarca un periodo crítico de transición global. Como se discutió previamente, la producción científica experimentó un pico inusual y bimodal en los años 2021 y 2023, fuertemente influenciado por el confinamiento social debido al virus del SARS-CoV-2, lo que introduce una marcada limitación de carácter temporal. Los datos recolectados durante los años de la pandemia representan una anomalía epidemiológica global, por lo que los factores de riesgo identificados bajo ese contexto de excepcionalidad podrían no comportarse de la misma manera en la era pospandémica actual.

Finalmente, un número significativo de artículos que evaluaron los factores de riesgo conductuales y ambientales recurrieron al uso de cuestionarios autoaplicados o encuestas retrospectivas dirigidas a los padres de los menores. Esta metodología de recolección de datos primarios es susceptible al sesgo de memoria y de deseabilidad social, ya que los progenitores de niños diagnosticados con una patología endocrina tienden a recordar con mayor precisión las exposiciones del pasado en comparación con el grupo control, lo cual introduce una imprecisión latente en las conclusiones narrativas de esta revisión.

8. Marco Teórico

La pubertad representa la transición biológica y psicosocial más crítica en el desarrollo humano, marcando el paso de la infancia a la vida adulta mediante una serie de cambios somáticos y endocrinos orquestados por el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (Alonso & Román, 2025). En condiciones fisiológicas normales, este proceso se inicia con la aparición de los caracteres sexuales secundarios y culmina con el alcance de la madurez reproductiva y la talla adulta final. Sin embargo, cuando estos cambios se manifiestan a una edad cronológica significativamente inferior a los promedios poblacionales, se establece el diagnóstico de pubertad precoz, condición definida por el inicio del desarrollo sexual antes de los 8 años en niñas y de los 9 años en niños (Qi et al., 2025).

8.1 Estado del Arte

Características sociodemográficas de la población pediátrica con pubertad precoz

La distribución epidemiológica de la pubertad precoz revela patrones complejos influenciados por la etnia, el entorno geográfico y las disparidades socioeconómicas. Estudios recientes indican que la prevalencia e incidencia de esta condición han experimentado un aumento significativo a nivel mundial (Chen et al., 2025). Este incremento global se ha vuelto especialmente evidente tras la transición epidemiológica de las últimas décadas, observándose una aceleración secular del desarrollo en países industrializados y en vías de desarrollo (Sørensen et al., 2021).

La prevalencia de la pubertad precoz central (PPC) es notablemente mayor en el sexo femenino. Investigaciones sugieren una relación de afectación de hasta 10 a 20 niñas por cada niño afectado (Lanciotti et al., 2018). A nivel global, metaanálisis recientes estiman una prevalencia combinada de aproximadamente 7.87% en niñas y 3.98% en niños, con las tasas más altas registradas en regiones como Sudamérica. Esta marcada asimetría entre sexos sugiere la existencia de una mayor susceptibilidad intrínseca en el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (HHG) femenino ante estímulos ambientales y metabólicos.

En países con rápido desarrollo económico, como Corea y China, se ha observado un incremento dramático en la incidencia anual, vinculando este fenómeno con la urbanización y cambios en el estilo de vida. La transición desde entornos rurales hacia grandes urbes modifica radicalmente los patrones de actividad física y la composición de la dieta. Estos factores sociodemográficos aceleran de manera indirecta el reloj biológico neuroendocrino a través de vías metabólicas integradas (Liu et al., 2024).

Disparidades étnicas y migración

La literatura científica subraya que la etnia es un determinante clave en el tiempo de inicio puberal. Por ejemplo, se ha documentado que las niñas afroamericanas inician el desarrollo mamario significativamente antes que las niñas blancas no hispanas (Bradley et al., 2020). Estas diferencias étnicas persisten incluso tras ajustar variables de confusión como el estatus socioeconómico y el índice de masa corporal (Brix et al., 2022). Esto sugiere una base de susceptibilidad poligénica diferenciada que interactúa con factores epigenéticos contextuales (Reinehr et al., 2023).

Por otro lado, la migración y la adopción internacional representan factores sociodemográficos críticos a nivel epidemiológico. En España, las niñas adoptadas internacionalmente presentan un riesgo entre 25 y 27 veces mayor de desarrollar PPC en comparación con la población nativa, fenómeno asociado a la recuperación nutricional rápida tras periodos de privación (Soriano-Guillén et al., 2010). Este proceso de "crecimiento compensatorio" genera señales neuroendocrinas metabólicas que desencadenan la secreción pulsátil prematura de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) (Akre et al., 2021).

Las disparidades socioeconómicas dentro de una misma región geográfica también muestran un impacto bimodal. En países de altos ingresos, los estratos socioeconómicos más bajos reportan un debut puberal más temprano, debido a la mayor prevalencia de malnutrición por exceso y exposición a entornos desfavorables (Stassi et al., 2023). Por el contrario, en naciones en desarrollo, el fenómeno suele concentrarse en familias con mayores recursos económicos, quienes tienen un acceso incrementado a alimentos

ultraprocesados y productos industriales con alta carga química (Vargas-Trujillo & Osorio, 2024).

Cuadro clínico en pacientes pediátricos con pubertad precoz

El diagnóstico de la pubertad precoz es eminentemente clínico y requiere una evaluación meticulosa de la progresión de los caracteres sexuales secundarios, la velocidad de crecimiento y la maduración esquelética. La distinción fundamental que el clínico debe realizar es entre la Pubertad Precoz Central (PPC), dependiente de gonadotropinas, y la Pubertad Precoz Periférica (PPP), independiente de la activación del eje hipotalámico. Cada variante posee una firma semiológica y bioquímica que determina su abordaje (Bereket, 2022).

Cuadro Clínico en Niñas

El signo cardinal inicial suele ser la telarquia o aparición del botón mamario (Estadio 2 de Tanner), caracterizado por la elevación de la mama y la papila como un pequeño montículo con ensanchamiento del diámetro areolar. La progresión hacia el Estadio 3 implica un mayor agrandamiento sin separación de contornos, mientras que en el Estadio 4 la areola y la papila forman un montículo secundario por encima del nivel de la mama (Tanner, 1962, como se citó en Dong et al., 2023). El clínico debe palpar minuciosamente el tejido para diferenciar la telarquia verdadera de la pseudotelarquia por tejido adiposo (León et al., 2021).

La menarquia se considera precoz si ocurre antes de los 9.5 o 10 años, presentándose generalmente dos años después del inicio de la telarquia (Dong et al., 2023). La aparición precoz del sangrado uterino suele acompañarse de cambios estrogénicos en la mucosa vaginal, la cual vira de un color rojo opaco a un tono rosado pálido e hidratado (Özkan et al., 2022). Asimismo, la pubarca precoz o aparición de vello púbico y la axilarquia reflejan la acción de los andrógenos, ya sean de origen gonadal o suprarrenal.

Cuadro Clínico en Niños

En los varones, el primer signo es el agrandamiento testicular, definido por un volumen mayor a 4 mL o un eje mayor a 2.5 cm, medido con un orquidómetro de

Prader. Este cambio anatómico fundamental suele pasar desapercibido por los padres en las etapas iniciales, lo que retrasa el diagnóstico en comparación con las niñas (Schoelwer & Eugster, 2020). La evaluación del volumen testicular bilateral es obligatoria, ya que una asimetría marcada alerta sobre la posibilidad de masas tumorales gonadales autónomas.

El crecimiento del pene y la pigmentación del escroto suelen ocurrir 6 a 12 meses después del inicio del crecimiento testicular, coincidiendo con volúmenes de 8 a 10 mL. A medida que progresa el cuadro clínico por acción de la testosterona, el paciente desarrolla vello púbico según la escala de Tanner masculina, engrosamiento de la voz, acné facial y corporal, y un incremento notable de la masa muscular (García-García et al., 2021).

Tabla 1. Signos clínicos más frecuentes de pubertad precoz en niños y niñas.

Signos Clínicos	Niñas (Precocity < 8 años)	Niños (Precocity < 9 años)
Primer Signo	Telarquia (Botón mamario $\geq$ Estadio 2)	Agrandamiento testicular ($\geq$ 4 mL)
Signos Adicionales	Vaginalización de mucosa, flujo vaginal	Crecimiento de pene, cambio de voz
Adrenarquia	Vello púbico/axilar, acné, olor apocrino	Vello púbico/axilar, vello facial
Evento Tardío	Menarquia (< 10 años)	Espermarquia

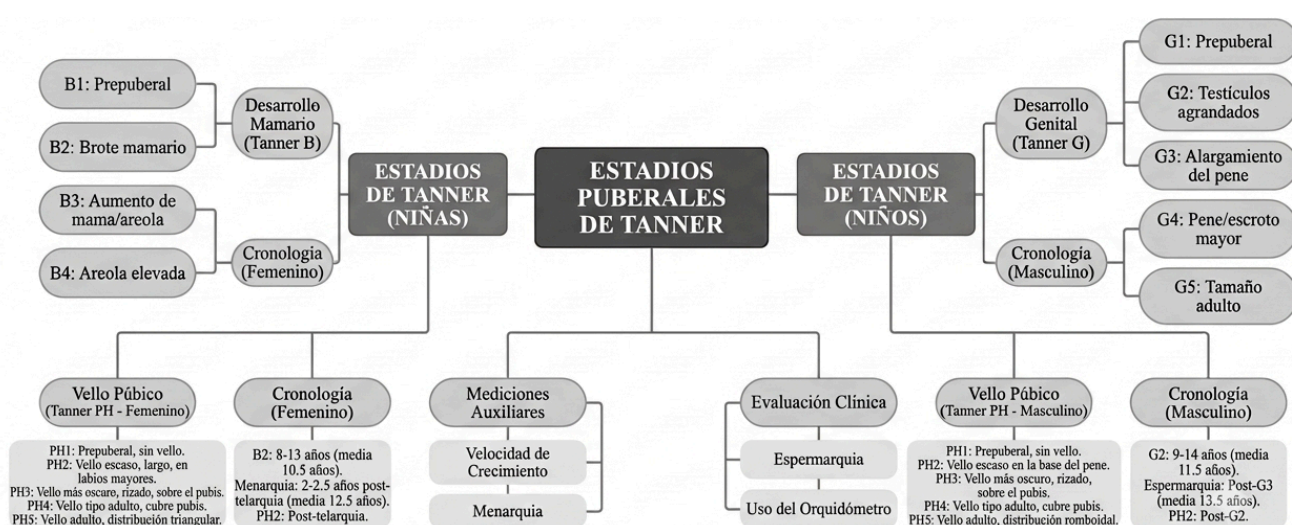
Nota. Información tomada del Kliegman, R. M., St. Geme III, J. W., Blum, N. J., Shah, S. S., Tasker, R. C., & Wilson, K. M. (2025). Nelson. Tratado de pediatría (22.ª ed.). Elsevier.

Maduración Ósea y Alteración del Crecimiento

Un componente crítico del cuadro clínico es la alteración de los patrones de crecimiento. Los pacientes presentan un pico de crecimiento prematuro, con velocidades de 8 a 10 cm/año en niñas y de 10 a 12 cm/año en niños (Dong et al., 2023). Aunque inicialmente parecen más altos que su talla diana o que sus pares de edad cronológica, el exceso crónico de esteroides sexuales acelera el cierre de los cartílagos epifisarios. Este cierre prematuro trunca el potencial de crecimiento lineal del infante (Kletter et al., 2025).

El resultado clínico a largo plazo de este dinamismo hormonal es una pérdida significativa de la talla adulta final estimada (Shim, 2021). La maduración esquelética se evalúa mediante una radiografía de mano y muñeca izquierda, empleando los métodos estandarizados de Greulich-Pyle o Tanner-Whitehouse. Se considera patológico y un criterio predictivo adverso un adelanto de la edad ósea mayor a 2 años respecto a la edad cronológica real del menor (Alonso & Román, 2025).

Figura 1. Mapa conceptual de las manifestaciones clínicas en los estadios puberales de Tanner, según sexo femenino y masculino.



Nota. Información tomada del Kliegman, R. M., St. Geme III, J. W., Blum, N. J., Shah, S. S., Tasker, R. C., & Wilson, K. M. (2025). Nelson. Tratado de pediatría (22.ª ed.). Elsevier.

Hallazgos bioquímicos y hormonales

La confirmación diagnóstica requiere demostrar la activación del eje HHG mediante marcadores específicos:

- Gonadotropinas:** En la PPC, un valor basal de hormona luteinizante (LH) > 0.3 UI/L tiene un alto valor predictivo (Lanciotti et al., 2018; Qi et al., 2025). El "estándar de oro" es la prueba de estimulación con GnRH o análogos como la triptorelina; un pico de LH > 5.0 UI/L confirma la activación central.
- Esteroides Sexuales:** El estradiol en niñas (> 66.00 mol/L) y la testosterona en niños se encuentran en rangos puberales.

3. **Leptina:** Niveles elevados (> 8.0 g/L) actúan como un factor metabólico facilitador del inicio puberal.

Factores de riesgo en la pubertad precoz: Factores Genéticos y Perinatales

La genética determina entre el 60% y el 80% de la variación en el tiempo de inicio de la pubertad humana. En los últimos años, el descubrimiento de mecanismos monogénicos ha transformado la comprensión de la PPC. Mutaciones con ganancia de función en los genes *KISS1* (que codifica para la kisspeptina) y *KISS1R* provocan una sobreestimulación persistente del generador de pulsos de la GnRH. Estas variantes moleculares aceleran la cascada reproductiva basal de forma independiente a la edad cronológica (Macedo & Latronico, 2022).

Por el contrario, mutaciones con pérdida de función en el gen de impronta paterna *MKRN3* (makorin ring finger protein 3) constituyen la causa genética familiar más frecuente de PPC (Livadas & Chrousos, 2019). En condiciones normales, *MKRN3* ejerce un freno tónico inhibitorio sobre la secreción de GnRH durante la infancia; su degradación o ausencia prematura levanta esta inhibición. Asimismo, alteraciones en el gen *DLK1* (delta-like non-canonical Notch ligand 1) se han vinculado a cuadros clínicos familiares de pubertad precoz metabólicamente activa.

A nivel perinatal, el bajo peso al nacer para la edad gestacional (PEG) destaca como un predictor robusto de riesgo (Dong et al., 2023). Los neonatos con restricción del crecimiento intrauterino suelen experimentar una reprogramación metabólica que favorece la acumulación rápida de grasa visceral durante la primera infancia (Ibáñez et al., 2021). Este fenómeno, sumado al antecedente de una menarquia materna temprana (menor a los 12 años), configura un perfil de riesgo epigenético y hereditario muy elevado (Dong et al., 2023).

Factores de Riesgo Metabólicos y Nutricionales

La obesidad y el sobrepeso infantil representan los factores de riesgo modificables más críticos en el adelanto de la pubertad, especialmente en el sexo femenino. El tejido adiposo ya no se considera un simple reservorio de energía, sino un órgano endocrino sumamente activo capaz de emitir señales directas al sistema nervioso central

(Sánchez-Garrido & Tena-Sempere, 2020). El incremento del Índice de Masa Corporal (IMC) por encima del percentil 85 se correlaciona con una maduración sexual acelerada (Liu et al., 2024).

Fisiopatológicamente, los adipocitos secretan leptina en proporciones proporcionales a la masa grasa total. La leptina actúa a nivel de los núcleos hipotalámicos estimulando directamente a las neuronas productoras de kisspeptina, las cuales a su vez encienden la pulsatilidad de las neuronas de GnRH. Este mecanismo rompe el estado de latencia del eje reproductivo característico de la infancia (Vázquez et al., 2022).

Adicionalmente, el exceso de tejido adiposo incrementa la actividad de la enzima aromatasa periférica (Reinehr & Roth, 2022). Esta enzima cataliza la conversión de los andrógenos suprarrenales circulantes en estrógenos activos, promoviendo la telarquia prematura y sensibilizando el eje hipofisario. La hiperinsulinemia secundaria a la resistencia a la insulina, común en niños con obesidad, disminuye los niveles de la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), aumentando la fracción libre y biológicamente activa de los esteroides sexuales (Calcaterra et al., 2021).

Factores de Riesgo Ambientales: Disruptores Endocrinos

La exposición sistemática a sustancias químicas ambientales conocidas como disruptores endocrinos (EDCs, por sus siglas en inglés) interfiere directamente con la síntesis, el transporte y la acción de las hormonas endógenas (Lanciotti et al., 2018). Estos compuestos químicos exógenos poseen la capacidad de mimetizar a los estrógenos (actuando como xenoestrógenos), antagonizar andrógenos o alterar los mecanismos epigenéticos que regulan el reloj puberal central (Street et al., 2021). Su ubicuidad en la vida cotidiana los convierte en un riesgo epidemiológico crítico.

Bisfenol A (BPA)

El Bisfenol A (BPA) es uno de los xenoestrógenos industriales más extensamente investigados y documentados a nivel global (Street et al., 2021). Se utiliza de forma masiva en la síntesis de plásticos policarbonatados y en el recubrimiento interno de resinas epóxicas para envases de alimentos y bebidas (Matuszczak et al., 2019). El BPA se libera de los

productos de consumo mediante procesos cotidianos como el calentamiento microondas o el desgaste por lavado, facilitando su ingreso al organismo pediátrico por vía digestiva.

Al ingresar a la circulación, el BPA exhibe una notable afinidad por los receptores estrogénicos nucleares alfa y beta, actuando como un agonista funcional de los estrógenos naturales. A nivel del sistema nervioso central, esta estimulación estrogénica exógena induce una maduración precoz del generador de pulsos de GnRH en el hipotálamo (Lanciotti et al., 2018). Clínicamente, se ha observado una correlación directa entre concentraciones urinarias elevadas de BPA y el adelanto de la telarquia en niñas prepúberes (Yuan et al., 2023).

Ftalatos

Los ftalatos constituyen un grupo de ésteres del ácido ftálico empleados a gran escala en la industria petroquímica como agentes plastificantes, diseñados para conferir flexibilidad y durabilidad al cloruro de polivinilo (PVC) (Wang et al., 2022). Se encuentran frecuentemente en juguetes infantiles, dispositivos médicos, empaques alimenticios y productos de cuidado personal. La exposición en la población pediátrica ocurre de manera continua a través de la ingestión, la inhalación y la absorción transdérmica (Benjamin et al., 2017).

Estas sustancias actúan como disruptores endocrinos con efectos mixtos complejos, mostrando actividad pro-estrogénica y marcadamente anti-androgénica (Mouritsen et al., 2019). En el sexo femenino, ciertos metabolitos como el DEHP (ftalato de di-2-etilhexilo) inducen una respuesta estrogénica periférica que mimetiza la pubertad precoz periférica o acelera la central mediante retroalimentación positiva. En varones, alteran la función de las células de Leydig, desestabilizando los parámetros normales del desarrollo genital (Aitken et al., 2024).

Parabenos

Los parabenos son ésteres del ácido p-hidroxibenzoico utilizados de forma ubicua como conservantes químicos debido a sus potentes propiedades antimicrobianas y antifúngicas (Nowak et al., 2021). Son constituyentes esenciales en la formulación de cosméticos, lociones corporales, champús, dentífricos y ciertos productos farmacéuticos de

uso pediátrico. Debido a su rápida absorción dérmica, los parabenos logran evadir de manera parcial el metabolismo de primer paso hepático, ingresando directamente a la circulación sistémica (Fransman et al., 2024).

A pesar de poseer una afinidad de unión considerablemente menor a los receptores de estrógenos en comparación con el beta-estradiol endógeno, la exposición repetida y acumulativa a parabenos como el metilparabeno y el propilparabeno genera un efecto acumulativo estrogénico significativo. Estudios epidemiológicos longitudinales sugieren que el uso diario de cosméticos y productos higiénicos con altas concentraciones de parabenos en la infancia temprana constituye un factor de riesgo para el desarrollo de telarquia y pubarquia precoz aislada (Berger et al., 2018).

Alquilfenoles y Compuestos Perfluorados (PFAS)

Los alquilfenoles, que incluyen compuestos de amplio uso industrial como el nonilfenol y el octilfenol, se emplean comúnmente en la fabricación de detergentes, agentes tensioactivos y pesticidas agrícolas. Estas sustancias persisten en el medio ambiente y se acumulan en la cadena alimentaria, contaminando fuentes de agua potable. Su mecanismo de acción tóxica radica en su capacidad para unirse competitivamente a los receptores estrogénicos, interfiriendo de manera drástica en la homeostasis reproductiva pediátrica (Street et al., 2021).

Por otra parte, las sustancias perfluoroalquiladas y polifluoroalquiladas (PFAS), comúnmente denominadas "químicos permanentes", son utilizadas masivamente debido a sus propiedades repelentes al agua y a las manchas en empaques, textiles y utensilios de cocina (Sunderland et al., 2019). Las PFAS poseen una vida media biológica extremadamente prolongada en el ser humano (Preston et al., 2020). La evidencia clínica reciente asocia la exposición a PFAS con alteraciones profundas en la síntesis de esteroides sexuales y con una maduración esquelética acelerada en cohortes pediátricas urbanas (Penrose et al., 2024).

Fitoestrógenos

Los fitoestrógenos son compuestos químicos no esteroideos de origen natural que se encuentran presentes en una amplia variedad de plantas, siendo las isoflavonas (como la genisteína y la daidzeína) presentes en la soya las más representativas (Ribeiro et al., 2021).

El consumo de fórmulas lácteas a base de soya durante la lactancia o dietas infantiles ricas en estos componentes introduce al organismo metabolitos con una estructura molecular muy similar a la de los estrógenos humanos (Sathyapalan et al., 2018).

Aunque sus efectos pueden ser duales (actuando como agonistas o antagonistas según los niveles de estrógenos endógenos), en el entorno prepuberal, caracterizado por el silencio hormonal, los fitoestrógenos actúan predominantemente como agonistas débiles (Ribeiro et al., 2021). La ingesta dietética excesiva e incontrolada de soya en etapas tempranas se ha identificado en diversas revisiones sistemáticas como un factor desencadenante de telarquía precoz transitoria y de fluctuaciones hormonales atípicas (Su et al., 2022).

Factores de Riesgo Orgánicos y Lesiones del Sistema Nervioso Central

A diferencia de las niñas, donde la PPC es idiopática en más del 85% de los casos, en los varones entre el 40% y el 75% de las presentaciones clínicas obedecen a una causa orgánica subyacente identificable mediante estudios de neuroimagen (Schoelwer & Eugster, 2020). Las lesiones tumorales y estructurales del sistema nervioso central (SNC) representan los factores de riesgo anatómicos más graves, requiriendo un descarte obligatorio mediante resonancia magnética cerebral con contraste de alta resolución (Albi & Martínez, 2024).

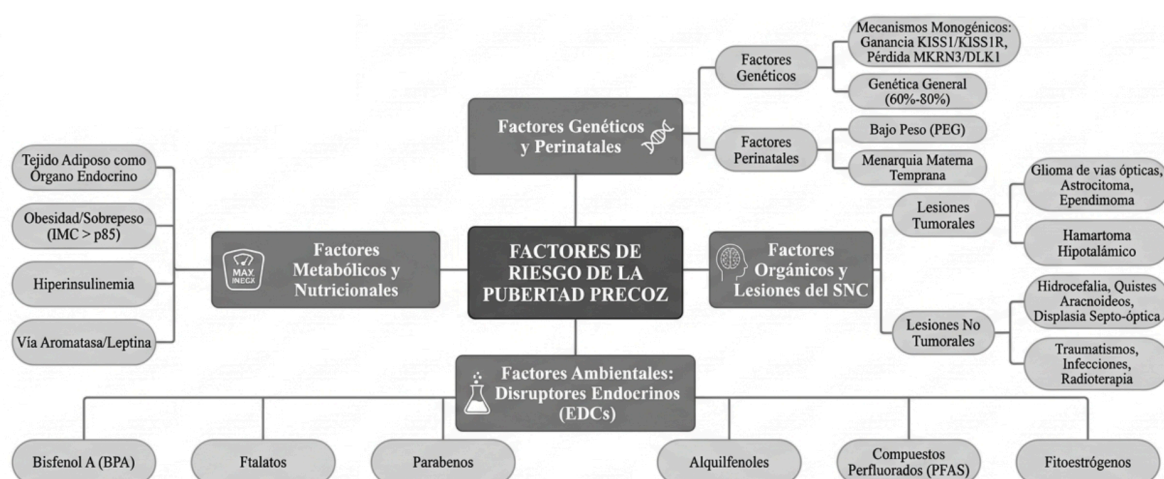
El hamartoma hipotalámico se consolida como la lesión neurogénica congénita más frecuente asociada a la PPC (Bereket, 2022). Esta masa benigna está constituida por tejido neuronal y glial heterotópico no neoplásico, localizándose típicamente en el tuber cinereum o el piso del tercer ventrículo. Fisiopatológicamente, las neuronas que integran el hamartoma funcionan de manera autónoma como un marcapasos ectópico, liberando pulsos de GnRH hacia el sistema porta-hipofisario independientemente de los mecanismos inhibitorios centrales (Macedo & Latronico, 2022).

Por su parte, los tumores de la línea media del SNC, tales como los gliomas de las vías ópticas, los astrocitomas pilocíticos, los ependimomas y los pinealomas, representan factores de riesgo oncológicos de gran impacto (Schoelwer & Eugster, 2020). Estas neoplasias inducen la pubertad precoz central a través de mecanismos mecánicos y destructivos: ejercen un efecto de masa que distorsiona las vías anatómicas descendentes

encargadas de mantener la inhibición gabaérgica y del neuropéptido Y sobre el hipotálamo medial, liberando prematuramente la secreción de GnRH (Bereket, 2022).

Finalmente, las lesiones cerebrales congénitas o adquiridas de naturaleza no tumoral completan el espectro de riesgo orgánico. Anomalías del desarrollo como la hidrocefalia obstructiva, los quistes aracnoideos supraselares, la displasia septo-óptica y la parálisis cerebral infantil muestran una correlación clínico-epidemiológica estrecha con el desarrollo de PPC (Kletter et al., 2025). Asimismo, agresiones secundarias al tejido neural, tales como antecedentes de traumatismos craneoencefálicos graves, infecciones del SNC (meningitis o encefalitis) y la radioterapia holocraneal previa por leucemias, destruyen de forma irreversible los frenos neuroquímicos prepuberales (León et al., 2021).

Figura 2. Mapa conceptual de los factores de riesgo para pubertad precoz.



Nota. Información tomada del Kliegman, R. M., St. Geme III, J. W., Blum, N. J., Shah, S. S., Tasker, R. C., & Wilson, K. M. (2025). Nelson. Tratado de pediatría (22.ª ed.). Elsevier.

8. 2 Marco conceptual

Pubertad: Período final del crecimiento y maduración del niño en el que se alcanza la capacidad reproductiva, sirviendo como una etapa de transición entre la infancia y la edad adulta. Se caracteriza por la aparición de caracteres sexuales secundarios y el incremento en la velocidad de crecimiento.

Pubertad precoz: Aparición progresiva de signos puberales a una edad cronológica menor a los límites estadísticos habituales. Se define formalmente como el inicio del desarrollo sexual antes de los 8 años en niñas y de los 9 años en niños.

Pubertad Precoz Central (PPC): Variante de la pubertad precoz dependiente de gonadotropinas, condicionada por la activación prematura y armónica del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, caracterizada por un incremento de LH y FSH que estimula la maduración de las gónadas.

Pubertad Precoz Periférica (PPP): Forma de desarrollo sexual temprano independiente de la activación del eje hipotalámico central, causada por la secreción autónoma de esteroides sexuales (andrógenos o estrógenos) provenientes de fuentes gonadales, suprarrenales o exógenas, sin elevación basal de gonadotropinas

Hormona Liberadora de Gonadotropinas (GnRH): Decapéptido sintetizado por las neuronas del hipotálamo y secretado de forma pulsátil hacia el sistema porta-hipofisario. Es el regulador central directo del eje reproductivo, cuya activación prematura desencadena la cascada hormonal de la pubertad precoz central.

Hormona Luteinizante (LH): Gonadotropina adenohipofisaria glucoproteica encargada de estimular las células de Leydig en los testículos para la producción de testosterona y las células de la teca ovárica para la síntesis de andrógenos precursores. Un valor basal de LH > 0.3 UI/L o un pico > 5.0 UI/L tras el estímulo con GnRH confirma analíticamente la activación del eje central.

Gonadotropinas: Término que engloba a las hormonas reguladoras del eje reproductivo secretadas por la hipófisis anterior, específicamente la hormona luteinizante (LH) y la hormona folículo-estimulante (FSH).

Estrógenos: Hormonas esteroideas (principalmente el 17β -estradiol en la etapa puberal) secretadas por los folículos ováricos en respuesta a las gonadotropinas. Son las responsables del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios femeninos (telarquía y maduración uterina) y promueven el cierre epigenético de las epífisis óseas.

Testosterona: Hormona esteroidea del grupo de los andrógenos, producida principalmente en las células de Leydig del testículo bajo el estímulo de la LH. Es la hormona

efectora clave en el varón, responsable del desarrollo de los genitales externos, el crecimiento del vello corporal y otros caracteres sexuales secundarios masculinos.

Estadios puberales de Tanner: Escala de maduración física estandarizada que divide el desarrollo sexual en 5 etapas basándose en la observación de características anatómicas específicas: el desarrollo mamario (M) y vello púbico (P) en niñas, y el desarrollo genital (G) y vello púbico (P) en niños.

Telarquia: Aparición del botón mamario (Estadio 2 de Tanner), que se caracteriza por la elevación de la mama y la papila como un pequeño montículo junto al ensanchamiento areolar, constituyendo habitualmente el primer signo puberal visible en niñas.

Pubarca: Signo clínico caracterizado por la aparición de vello púbico en el paciente pediátrico, frecuentemente dependiente de la maduración de la corteza suprarrenal (adrenarquia).

Menarquia: Primera menstruación en la mujer. En el contexto de la pubertad precoz, se considera acelerada o francamente precoz si ocurre antes de los 9.5 o 10 años de edad.

Orquidómetro de Prader: Instrumento de medición clínica constituido por una serie de elipsoides numerados que se utiliza para determinar el volumen testicular en los varones, considerándose como inicio puberal un volumen igual o mayor a 4 mL.

Edad ósea: Parámetro radiológico que mide la maduración esquelética a través de una radiografía de mano y muñeca izquierda. Se considera patológico y un criterio diagnóstico mayor en pubertad precoz cuando presenta un adelanto superior a 2 años respecto a la edad cronológica.

Edad de Velocidad Máxima de Crecimiento (APHV): Marcador biológico objetivo utilizado en antropometría para medir el tiempo de inicio real de la pubertad a través del pico de maduración biológica del sistema endocrino.

Factores de Riesgo (Metabólicos y Ambientales)

Obesidad: Enfermedad crónica y multifactorial caracterizada por una acumulación excesiva de tejido adiposo (IMC igual o superior al percentil 95 en curvas pediátricas), cuyo

rol fisiopatológico en la pubertad precoz se vincula con un incremento en la secreción de leptina (potenciador de la pulsatilidad de GnRH) y una mayor aromatización periférica de andrógenos a estrógenos.

Sobrepeso: Estado patológico caracterizado por un exceso de masa corporal en relación con la estatura, definido en pediatría por un Índice de Masa Corporal (IMC) situado entre los percentiles 85 y 95 para la edad y sexo, actuando como un factor de riesgo metabólico clave en el adelanto de la telarquia.

Disruptores endocrinos: Sustancias químicas exógenas de origen ambiental o industrial que interfieren con la síntesis, secreción, transporte o acción hormonal del organismo, actuando en muchos casos como agonistas estrogénicos y acelerando el inicio de la pubertad.

Xenoestrógenos: Compuestos químicos sintéticos o naturales que imitan la estructura molecular de los estrógenos endógenos, uniéndose a sus receptores celulares y alterando la homeostasis del sistema endocrino infantil.

Bisfenol A (BPA): Compuesto orgánico utilizado en la fabricación de plásticos policarbonatados y resinas epóxicas; es uno de los xenoestrógenos más estudiados debido a su capacidad de simular la acción del estradiol y acelerar el desarrollo puberal central.

Ftalatos: Compuestos químicos empleados principalmente como plastificantes para incrementar la flexibilidad de diversos productos de consumo diario; actúan como disruptores endocrinos y se asocian con alteraciones en el tiempo de inicio puberal.

Parabenos: Conservantes químicos ampliamente utilizados en la industria cosmética, farmacéutica y alimentaria por sus propiedades antimicrobianas, los cuales poseen una débil actividad estrogénica capaz de interferir en el desarrollo hormonal pediátrico.

Hamartoma hipotalámico: Tumoración cerebral congénita benigna formada por tejido neuronal y glial no neoplásico, localizada característicamente en el *tuber cinereum* o los cuerpos mamilares; representa la causa orgánica intrínseca más frecuente de Pubertad Precoz Central al actuar como un marcapasos ectópico secretor de GnRH de forma independiente.

Gliomas y astrocitomas: Neoplasias primarias del sistema nervioso central originadas a partir de las células gliales que, al localizarse en estructuras de la línea media como el quiasma óptico o el hipotálamo, inducen una activación prematura del eje gonadotropo por efecto de masa o destrucción de tejidos reguladores inhibitorios.

Lesiones congénitas del sistema nervioso central: Anomalías estructurales o del desarrollo en el encéfalo presentes desde el nacimiento (como hidrocefalia, quistes aracnoideos o defectos de la línea media) que pueden comprometer mecánicamente la región hipotalámica, interrumpiendo las vías inhibitorias tónicas sobre el generador de pulsos de GnRH.

9. Diseño metodológico

9.1 Tipo de estudio

Revisión sistemática, estudios observacionales con enfoque cualitativo

El presente estudio corresponde a una revisión sistemática de literatura científica desarrollada conforme a las directrices Prisma para la identificación, selección, evaluación y síntesis de la evidencia disponible sobre los aspectos clínicos y factores de riesgo asociados a la pubertad precoz en pacientes pediátricos. La revisión realizó una síntesis narrativa de la evidencia ya que la información extraída de los estudios incluidos fue organizada, comparada y analizada de forma descriptiva sin efectuar metaanálisis debido a la heterogeneidad de los diseños metodológicos, poblaciones y variables reportadas en las investigaciones seleccionadas.

9.2 Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

- A. **Tipo de publicación:** Artículos científicos y/o literatura gris con diseño metodológico. Estudios observacionales (descriptivos: Informes de caso, serie de casos, transversales descriptivos, Analíticos: (Casos y Controles, cohorte, transversales), experimentales (ensayos clínicos) y revisiones sistemáticas.
- B. **Calidad metodología o grado de evidencia:** para homogeneizar el nivel de evidencia analizado, para ello se optó por estandarizar el diseño de investigación incluido en este estudio (Ver acápite, control de sesgo).
- C. **Accesibilidad:** Artículos científicos con acceso abierto (Open Access), es decir que no solo pueda leerse el artículo o tesis monográfica en la página web de la revista o repositorio, sino que también pueda descargarse en formato pdf.
- D. **Idioma de publicación:** Artículos científicos y tesis monográficas publicadas en idioma español y/o inglés ya que este último representa hasta el 90% de la evidencia publicada.

E. Periodo de publicación: Artículos científicos publicados de julio 2019 a enero 2026 disponibles durante el periodo de búsqueda bibliográfica establecido en esta revisión.

F. Contenido de publicación: Estudios que aborden los aspectos clínicos en pacientes pediátricos con pubertad precoz.

Criterios de exclusión

- A.** Estudios publicados idioma que no sean inglés o español
- B.** Estudios publicados fuera del periodo de estudio y periodo de búsqueda.
- C.** Estudios con acceso restringido.
- D.** Estudios que no aborden la temática en cuestión.

Fuentes de obtención de información

En esta revisión sistemática se hará uso de artículos científicos y tesis monográficas.

Técnica de búsqueda de información

Herramientas seleccionadas para realizar la búsqueda de información:

La búsqueda de los artículos científicos primarios se llevó a cabo haciendo uso de las siguientes herramientas, tales como metabuscadores y bases de datos con acceso libre en línea. Pese a que se encontró un vacío de información sobre estudios de la pubertad precoz en Nicaragua, esta investigación se apoyó de fuentes relacionadas al desarrollo y nutrición de los niños y adolescentes, extraídas de repositorios monográficos universitarios.

Base de datos

MEDLINE a través del motor de búsqueda de PUBMED: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud) <https://lilacs.bvsalud.org/es/>

Cochrane Controlled Trials Register (CENTRAL) y Cochrane Database of Systematic <https://www.cochranelibrary.com/central/about-central>

BIREME.BR: <https://bvsalud.org/es/>

Metabuscadores

Google Académico (Google Scholar): <https://scholar.google.com.ni>

Repositorios

Repositorio CNU, Nicaragua: <https://repositorio.cnu.edu.ni/>

Repositorio UNICA, Nicaragua: <https://repositorio.unica.edu.ni/>

Repositorio UNAN, Managua: <https://repositorio.unan.edu.ni/>

9.3 Estrategia de búsqueda bibliográfica

Pineda-Gea et al. (2023) expone qué metodología seguir en la redacción de trabajos monográficos de tipo revisión sistemática. Con el fin de abordar los aspectos metodológicos en la búsqueda bibliográfica y que se realice de la manera más sistemática, la estrategia cumple de manera rigurosa tres pasos descritos por los autores antes mencionados. Estos se detallan a continuación:

Paso 1: Identificación de términos de búsquedas (tesauros): DeSC (Descriptores en Ciencias de la Salud)

Se accedió al link de la página de descriptores de la salud (<https://decs.bvsalud.org/es/>), estando en la página se procedió a teclear los términos de búsqueda que se relacionaban a las variables PECOS expresadas en términos clínicos, con el objetivo de convertirlos en tesauros y posteriormente ser utilizados en la estrategia de búsqueda diseñada previamente para ser aplicada en la base de datos, haciendo uso de los metabuscadores seleccionado como herramientas de búsqueda implementados en esta investigación.

Figura 3. Vista de la página web DeCS/MeSH. Se observa sombreado en amarillo el termino clínico que se desea convertir en tesauro facilitar su búsqueda dentro de las bases de datos.

Nota. Obtenido de Biblioteca virtual en salud (BIREME).

Figura 4. Vista de la página web DeCS/MeSH una vez tecleado el término clínico y seleccionado la opción buscar. Se observa que el término clínico **Pubertad precoz** se asocia a un solo resultado, corroborándose que el término clínico es considerado como un descriptor, tal y como se muestra en esta imagen. Se observan los descriptores en cuatro idiomas: español, inglés, portugués, francés.

Descriptor en español:	Pubertad Precoz
Descriptor en inglés:	Puberty, Precocious
Descriptor en portugués:	Puberdade Precoce
Descriptor en francés:	Puberté précoce

Término(s) alternativo(s):

- Precocidad Sexual
- Precocidad Sexual Idiopática
- Precocidades Sexuales
- Precocidades Sexuales Idiopáticas
- Pubertad Precoz Central
- Pubertad Precoz Familiar
- Pubertad Precoz Limitada al Varón
- Pubertad Precoz Masculina
- Pubertad Prematura
- Pubertades Precoces
- Pubertades Precoces Centrales

Nota. Obtenido de Biblioteca virtual en salud (BIREME).

Paso 2: Comprobación de similitudes de descriptores DeSC con los descriptores MeSH

Para poder ejecutar la búsqueda dentro de las diferentes bases de datos, fue necesario corroborar si los descriptores DeSC son similares a los MeSH, para ello se seleccionó la opción ver detalles circulada en color azul mostradas en la imagen 2, una vez desplegado esta opción se procedió a leer el concepto del descriptor (resaltado en color amarillo) corroborando que este hacía referencia a la definición conceptual atribuida al termino clínico adoptada en esta investigación.

Posteriormente se corroboró que el número de identificador del descriptor para el término de *pubertad precoz* es tal y como se observa en la imagen 3, cabe mencionar que el procedimiento anterior se realizó para cada variable PECOS definida previamente en el acápite pregunta clínica, cabe aclarar que si ambos tesauros DeSH/MeSH eran similares se incluyeron en la estrategia de búsqueda la cual se presenta en el paso número tres.

Paso 3: Comprobación de similitudes de descriptores DeSC con los descriptores MeSH

Para poder ejecutar la búsqueda dentro de las diferentes bases de datos, fue necesario corroborar si los descriptores DeSC son similares a los MeSH, para ello se procedió a leer el concepto del descriptor (resaltado en color amarillo) corroborando que este hacía referencia a la definición conceptual atribuida al termino clínico adoptada en esta investigación. Luego se comprobó que el número de identificador del descriptor para el término de búsqueda *pubertad precoz* es D011629 tal y como se observa en la imagen 3, cabe mencionar que el procedimiento anterior se realizó para cada variable PECOS definida previamente en el acápite pregunta clínica, cabe aclarar que si ambos tesauros DeSH/MeSH eran similares se incluyeron en la estrategia de búsqueda la cual se presenta en el paso número tres.

Figura 5. Vista de la nota de alcance resaltado en amarillo, además del ID del descriptor en el cuadro rojo, D011629, que coincide con su equivalente MeSH.

Nota de alcance:	Desarrollo de MADURACIÓN SEXUAL en chicos y chicas con una edad cronológica con desviación estándar de 2.5 por debajo de la edad media de comienzo de la PUBERTAD en la población. Esta maduración precoz del eje hipotalámico-hipofisario-gonadal produce precocidad sexual, elevados niveles plasmáticos de GONADOTROPINAS y HORMONAS ESTEROIDES GONADALES como el ESTRADIOL y la TESTOSTERONA
Nota de indización:	solamente humano
Calificadores permitidos:	BL sangre CF líquido cefalorraquídeo CI Inducido químicamente CL clasificación CO complicaciones DG diagnóstico por imagen DH dietoterapia DI diagnóstico DT tratamiento farmacológico EC economía EH etnología EM embriología EN enzimología EP epidemiología ET etiología GE genética HI historia IM inmunología ME metabolismo MI microbiología MO mortalidad NU enfermería PA patología PC prevención & control PP fisiopatología PS parasitología PX psicología RH rehabilitación RT radioterapia SU cirugía TH terapia UR orina VI virología
Identificador de DeCS:	12064
ID del Descriptor:	D011629
Clasificación de la NLM:	WS 450
Documentos indizados en la Biblioteca Virtual de Salud (BVS):	Haga clic aquí para acceder a los documentos de la BVS

Nota. Obtenido de Biblioteca virtual en salud (BIREME).

Tras ejecutar los pasos uno y dos mencionados con anterioridad con el fin de dejar evidencia de la ejecución de estos pasos y con ello facilitar a investigadores que repliquen la estrategia de búsqueda implementada en esta investigación, se optó por seguir las directrices expuestas por lo que realizó un cuadro comparativo entre los descriptores MeSH y DeSH seleccionados para formar parte de estrategia de búsqueda implementada en esta revisión, el cual se muestra a continuación:

Tabla 2. Similitud de los descriptores encontrados en DeSC y MeSH

Componente	Variables PECO expresada en término Natural	Descriptores DeSC	ID del descriptor	Descriptores MeSH
P	Paciente pediátrico	Niño Niños	D002648	Child
E	Pubertad precoz	Precocidad Sexual Precocidad Sexual Idiopática Precocidades Sexuales Precocidades Sexuales Idiopáticas Pubertad Precoz Central Pubertad Precoz Familiar Pubertad Precoz Limitada al Varón Pubertad Precoz Masculina Pubertad Prematura Pubertades Precoces Pubertades Precoces Centrales Pubertades Precoces Familiares Pubertades Precoces Limitadas al Varón Pubertades Precoces Masculinas Pubertades Prematuras Pubertas Praecox Testotoxicosis	D011629	Precocious puberty
C	No se contempla grupo de comparación	—	—	—

O	Edad	Grupo de Edad	D009273	Age Groups
	Edad de inicio	Grupo Etario	D017668	Age of Onset
		Grupos Etarios		
		Grupos por Edad		
		Edad de Establecimiento de la Enfermedad		
	Sexo	Sexo	D012723	Sex
	Características socioclínicas:	Categorización por Etnia	DDCS050272	Ethnic
	- Distribución por etnia	Demografía Indígena		Distribution
	- Antecedentes familiares	Distribución por Grupo Étnico		
	- Comorbilidad	Distribución Étnica		
		Racialización	D008487	
		Anamnesis		Medical History
		Antecedentes Familiares		Taking
		Antecedentes Familiares de Salud		
		Historia Médica Familiar		
		Historia de Salud Familiar		
		Historial Médico Familiar Pasado		
		Historial Médico Previo	D015897	
		Asociadas		Comorbidity
		Comorbilidades		
	Genética	Herencia genética	D040941	Heredity
	Telarquia	No se encontraron descriptores asignados.	—	—
	Menarquia	Menarca	D008572	Menarche
	Sudoración	Sudoración	D013546	Sweating

Componente	Variables PECO expresada en término Natural	Descriptores DeSC	ID del descriptor	Descriptores MeSH
	Acné	Acné vulgar	D000152	Acne Vulgaris
	Síntomas comunes	Desarrollo sexual	D046468	Sexual
	Desarrollo sexual	Crecimiento y desarrollo	D048788	Development
	Aumento de estatura			Growth and Development
	Edad ósea	Determinación de la Edad por el Esqueleto Medida de la Edad por el Esqueleto Medida de la Edad por los Huesos	D000365	Age Determination by Skeleton
	Factores de riesgo: Disruptores endocrinos	Disruptor Endocrino Disruptores Hormonales Efecto Disruptor Endocrino Química Sustancia Disruptiva Endocrina Sustancias Disruptoras Endocrinas	D052244	Endocrine Disruptors
	Factores de riesgo: Nutrición del niño	Alimentación Infantil Alimentación del Niño	DDCS052504	Child Nutrition
	Factores de riesgo: Genética	Genética	D005823	Genetics

Nota. Tabla elaborada por los propios investigadores de este estudio a partir de los descriptores de salud encontrados en el portal <https://decs.bvsalud.org/es/>

Paso 4: Construcción y definición de cadena de búsqueda

Para hacer más sensible y específica la búsqueda bibliográfica dentro de las bases de datos y repositorios se utilizó como estrategia, el uso de operadores booleanos para poder unificar los términos de búsqueda y definir frases de búsqueda dentro de las bases de datos y repositorios seleccionados con el fin de ampliar la estrategia de búsqueda y a la vez volviéndola más sensible y específica para localizar la evidencia científica que responda a la pregunta clínica planteada en esta revisión.

Utilización de operadores booleanos

Los operadores lógicos o booleanos que se utilizaron en la estrategia de búsqueda fueron: AND, OR, a continuación, se muestran unos ejemplos que se emplearon en las bases de datos, metabuscadores y repositorios elegidos en esta investigación mostrados en la primera y segunda columna, la tercera columna se completa al ejecutar la búsqueda en las diferentes herramientas seleccionadas para la búsqueda bibliográfica.

Tabla 3. Ejemplo de ejecución de cadena de búsqueda y los resultados obtenidos en algunas de las herramientas seleccionadas para la búsqueda de información

Combinación	Base de Datos / repositorios/ Metabuscadores	Número de artículos identificados
Pubertad Precoz	BIREME.BR	6,007 artículos (ver apéndice figura 6)
Pubertad Precoz AND cuadro clínico	BIREME.BR	4 artículos (ver apéndice figura 7)
Pubertad Precoz AND síntomas	BIREME.BR	1,649 artículos (ver apéndice figura 8)
Pubertad Precoz AND factores de riesgo	BIREME.BR	413 artículos (ver apéndice figura 9)
Precocious puberty	Cochrane database	214 artículos (ver apéndice figura 10)
Precocious puberty AND risk factors	Cochrane database	16 artículos (ver apéndice figura 11)
Precocious puberty AND symptoms	Cochrane database	15 artículos (ver apéndice figura 12)
Precocious puberty AND symptoms	MEDLINE	3,984 artículos (ver apéndice figura 13)
Pubertad precoz AND sintomas	Google scholar	15,700 artículos (ver apéndice figura 14)
Pubertad precoz AND factores de riesgo	Google scholar	24,700 artículos (ver apéndice figura 15)

Nota. Tabla elaborada por los propios investigadores de este estudio.

Es importante mencionar que los operadores booleanos se utilizaron haciendo combinaciones con otros tesauros, por lo que cabe aclarar que no solo se utilizaron las combinaciones contempladas en la tabla 2 sin embargo, los resultados pueden ser variables al momento de aplicar los tesauros de manera aislada o combinados en la estrategia de búsqueda, sin embargo para homogeneizar la búsqueda en las herramientas seleccionadas se optó por utilizar la combinación entre estos dos términos de búsqueda para representar de manera visual como se implementó el uso de los operadores booleanos como estrategia dentro de las herramientas elegidas para la búsqueda bibliográfica.

Paso 5: Aplicación de estrategias de búsqueda: Para esta revisión sistemática se utilizaron los descriptores MeSH y DeCS cuya similitud se corroboró mediante el número de identificador único. Dentro de las bases de datos, repositorios y metabuscadores utilizados en esta revisión, se seguirán los pasos descritos a continuación:

1. Se teclearon los tesauros, en forma independiente para cada uno de los términos MeSH o DeSC identificados en el paso uno y dos de la estrategia de búsqueda.

2. Luego se realizaron combinaciones entre ellos, haciendo uso de los operadores booleanos descritos en el paso tres y consignados en el cuadro dos.

3. Una vez tecleado el término de búsqueda combinado o no en el buscador de las herramientas utilizadas (bases de datos, metabuscadores y repositorios) se procedió a ejecutar los filtros o límites de la estrategia de búsqueda, los cuales fueron:

- Año de publicación 2019-2026
- Idioma de publicación: inglés-español
- Tipo de artículo: Estudios observacionales, experimentales y revisiones sistemáticas.
- Edad: pacientes pediátricos.
- Sin restricción del sexo
- Texto completo disponible
- Open Access

Periodo de búsqueda bibliográfica

Periodo de estudio: últimos 7 años (2019- 2026)

Fecha de búsqueda bibliográfica:

Inicio: 10 de diciembre 2024

Fin: 1 de enero de 2026

Método de revisión bibliográfica

Cada evidencia fue identificada y seleccionada en la base de datos y metabuscadores, intentando seleccionar las de mayor potencial para ser incluidas en esta revisión. Fueron leídas de manera minuciosa tomando en cuenta los objetivos generales y específicos. Es importante mencionar que esta búsqueda pasó por una depuración realizada tras la lectura crítica, excluyendo así los artículos que se encontraron duplicados en las herramientas de búsqueda ya sea porque se encontró el mismo artículo publicado en otros idioma o en el mismo idioma o bien no contemplaban las variables PECOS definidas en nuestra investigación, procediendo a eliminar aquellos artículos, no relevantes con el objetivo de la revisión ya que no cumplieron los criterios de elegibilidad.

Con el fin de manejar la información con mayor practicidad, se descargaron los artículos y/o tesis en formato pdf, una vez evaluado que estos cumplieran de manera rigurosa los criterios de elegibilidad. La línea de investigación siempre estuvo presente en la elección final. Cada artículo fue evaluado de forma crítica e intensivamente de acuerdo a nuestros criterios de inclusión y exclusión que tenía este tipo de diseño.

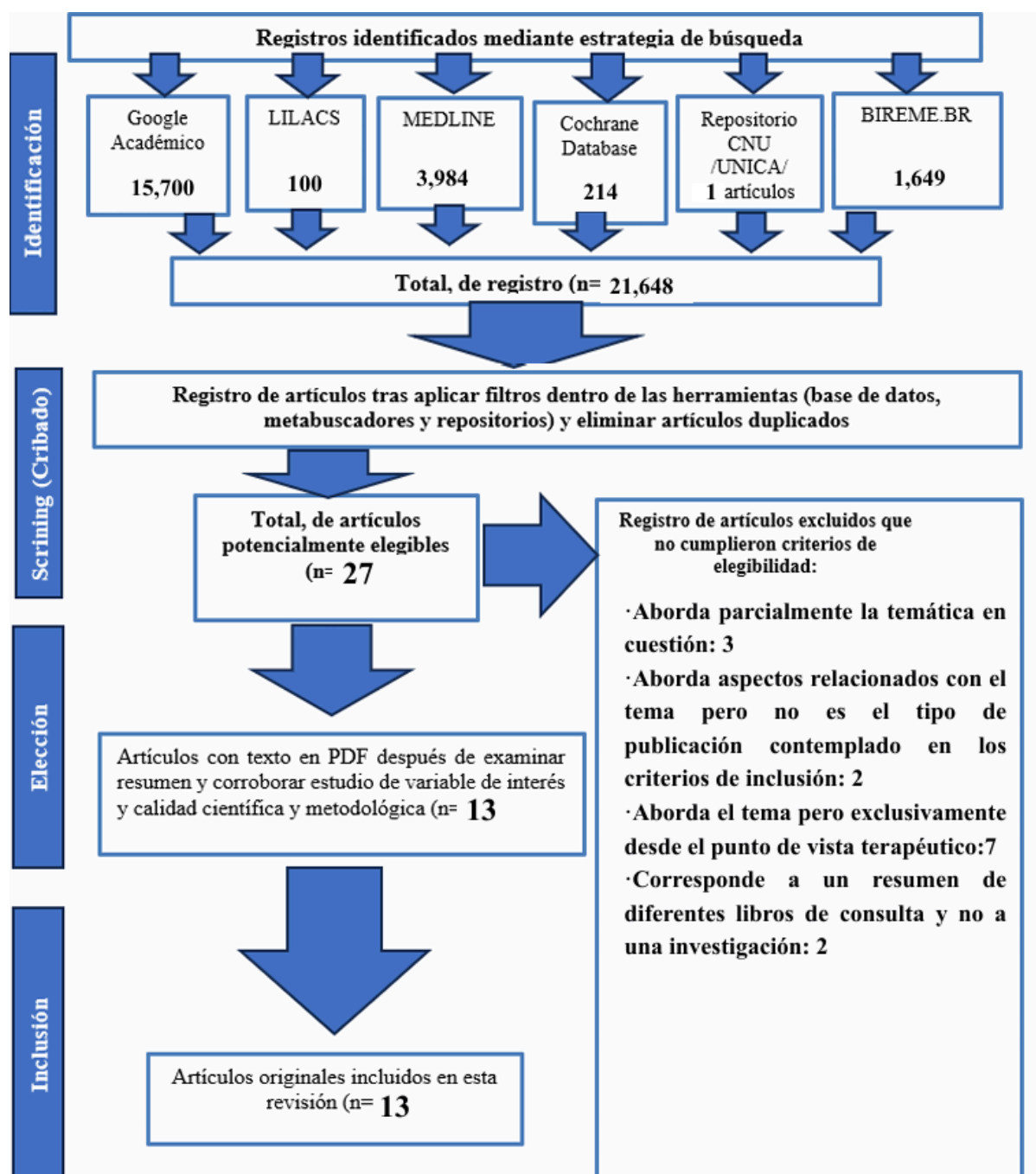
Es importante recalcar que la accesibilidad de estos artículos puede variar con respecto al periodo de búsqueda dentro de la base de datos, por lo que se expresara, si durante el periodo de búsqueda bibliográfica (10 de diciembre 2024 al 1 de enero 2026) el hecho que se encuentre o no habilitada la opción de descargar el documento en formato pdf o solo consultar en línea el documento completo sin descargarlo. Así mismo se expresa que el número de artículos científicos y/o tesis indexadas en las herramientas seleccionadas y utilizadas en esta revisión puede variar al momento de ejecutar la cadena de búsqueda y eso

es debido a las actualizaciones de estas bases de datos las cuales pueden declinar la publicación de artículos o anexar nueva evidencia.

Se tomaron en cuenta los repositorios institucionales nacionales, al evaluar la evidencia se corroboró la existencia o no de evidencia científica publicadas en los repositorios y evidenciar el estudio de esta línea de investigación en nuestro país. Se estableció la calidad de la evidencia científica para cada artículo, mediante el enfoque de Calificación de Recomendaciones, Evaluación, Desarrollo y Evaluación [Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation] (GRADE) para ello se tomó en cuenta el diseño de investigación el nivel de evidencia que este representa en la pirámide de conocimiento.

9.4 Diagrama Prisma

Figura 16. Proceso de búsqueda, selección e inclusión de artículos científicos.



Nota. Adaptado de Pineda et al. (2023) Aspectos metodológicos a evaluar en una revisión sistemática y PRISMA (2020).

9.5 Proceso de extracción de datos

Las características más relevantes de los estudios se unificaron haciendo uso de tabla de resumen de hallazgo, en la cual se reflejarán los datos referentes a la publicación del artículo (tabla 1) y los otros aspectos sobre el contenido (tabla 2), así mismo, se muestra la tabla de resumen de artículos excluidos (tabla 3), presentados a continuación:

Tabla 4. *Resumen de hallazgos: Datos de publicación.*

No. Art	Autor (es)/ año de publicación	Tipo de publicación	País realización investigación	Idioma de publicación	Título de investigación	Revista donde se publicó
1	Canton et al., (2020)	Estudio translacional	Brasil	Inglés	Insights from the genetic characterization of central precocious puberty associated with multiple anomalies	Human Reproduction: doi:10.1093/humrep/deaa306
2	Joao Soares Felicio et al. (2021)	Investigación original	Brasil	Inglés	Association of Soy and Exclusive Breastfeeding With Central Precocious Puberty: A Case-Control Study.	Frontiers in endocrinology: : doi:10.3389/fendo.2021.667029
3	Brix & Host, (2021)	Estudio longitudinal de un estudio de cohorte	Estados Unidos	Inglés	Obesity in both boys and girls associated	The Journal of Pediatrics:https://doi.org/10.1016

					with earlier pubertal timing	/j.jpeds.2020.11. 047
4	Sosa et al., (2021)	Revisión sistemática	Cuba	Español	Variantes de la pubertad precoz en las niñas	Revista cubana de investigaciones biomédicas: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002021000300014
5	Flávia Rezende Tinano et al. (2023)	Investigación original	Brasil y España	Inglés	Clinical and Genetic Characterization of Familial Central Precocious Puberty	The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism doi: https://doi.org/10.1210/clinem/dgac763 A
6	Nadia Geniuk et al. (2023)	Investigación original	Argentina	Español	Pubertad precoz y pubertad rápidamente progresiva durante el confinamiento por la pandemia por COVID-19.	Archivos Argentinos de Pediatría doi: http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02840

7	Dong Mei Gan et al. (2023)	Investigació original	China	Inglés	Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of idiopathic central precocious puberty in girls.	Clinics (Sao Paulo) https://doi.org/10.1016/j.clinsp.2023.100244
8	Ana P. M. Canton et al. (2023)	Investigació original	Brasil y Reino Unido	Inglés	Rare Variants in the MECP2 Gene in Girls with Central Precocious Puberty.	Lancet Diabetes Endocrinology doi:10.1016/S2213-8587(23)00131-6 .
9	Luciana Ribeiro Montenegro et al. (2023)	Investigació original	Francia	Inglés	Familial central precocious puberty due to DLK1 deficiency: novel genetic findings and relevance of serum DLK1 levels.	European Journal of Endocrinology https://doi.org/10.1093/ejendo/lvad129
10	Ana P. M. Canton et al. (2024)	Investigació original	Brasil	Inglés	The genetic etiology is a relevant cause of central precocious puberty	European Journal of Endocrinology https://doi.org/10.1093/ejendo/lvae063

11	Susana Martínez et al. (2024)	Artículo original	Paraguay	Español	Pubertad precoz en niñas en un hospital de referencia.	Pediatría (Asunción) DOI: https://doi.org/10.31698/ped.51022024006
12	Palmieri et al. (2025).	Investigación original	Argentina	Español	Disruptores endócrinos como factor de riesgo de telarca precoz idiopática en niñas. Estudio de casos y controles.	<i>Archivos Argentinos de Pediatría</i> doi: http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10501
13	Jara-Vargas et al. (2025)	Investigación original	Perú	Español	Características epidemiológicas y antropométricas de niñas de 7 a 10 años atendidas por inicio de la pubertad en un hospital pediátrico del Perú.	Rev Pediatr. Espc. doi:10.58597/rpe.v4i4.135

Nota. Tabla elaborada por los propios investigadores de este estudio.

Tabla 5. Contenido de publicaciones extraídas en base a las variables PECOS establecidas en esta investigación.

No. Art	Diseño de investigación	Periodo/ muestra	Variables principales estudiadas	Principales resultados	Conclusiones del estudio	Grado de evidencia
1	Estudio traslacional	Se evaluó inicialmente una cohorte de 197 pacientes con pubertad precoz central (PPC) sin lesiones cerebrales estructurales. De estos, se seleccionaron 36 pacientes no emparentados (32 niñas y 4 niños) que presentaban PPC asociada a anomalías múltiples (metabólicas	Anomalías fenotípicas asociadas (neurocognitivas, metabólicas, de crecimiento y rasgos dismórficos). Alteraciones genéticas y epigenéticas: defectos de impronta (genes <i>MKRN3</i> y <i>DLK1</i>), variantes de número de copias (CNVs) y variantes de secuencia a través de la secuenciación del exoma completo.	De 36 pacientes analizados, 12 (33%) presentaron defectos genéticos patogénicos: 3 con alteración regulatoria (Síndrome de Temple). 7 con alteraciones de fragmentos de ADN (3 Síndrome de Williams-Beuren, 3 alteración del gen <i>SHOX</i> y 1 duplicación cromosómica). 2 con mutaciones específicas detectadas por	El enfoque clínico-genético integrador es fundamental para dilucidar los mecanismos del control puberal humano. La disrupción del cromosoma 14q32.2 confirma la pérdida de impronta de <i>DLK1</i> como un mecanismo probable de PPC. Se identificaron las regiones 7q11.23 y Xp22.33 como nuevos loci candidatos potencialmente involucrados en los trastornos del tiempo	Alto

		cas, del crecimient o o neurocog nitivas).		secuenciación de exoma (genes <i>TNRC6B</i> , <i>AREL1</i> , <i>UGT2B4</i> y <i>MKKS</i>).	puberal.	
2	Observacio nal, analítico, de casos y controles.	El estudio se llevó a cabo entre mayo de 2018 y junio de 2019. Muestra: Un total de 126 niños y niñas (aunque la mayoría fueron niñas), divididos en: Grupo de casos: 42 pacientes con diagnóstic o de Pubertad Precoz Central (PPC).	Factores nutricionales tempranos: Duración de la lactancia materna exclusiva y consumo de fórmulas a base de soja durante la infancia. Variables clínicas: Edad de aparición de caracteres sexuales, Índice de Masa Corporal (IMC) y estadios de Tanner. Variables bioquímicas: Niveles de LH (basal y tras estímulo), FSH,	Fórmulas de soya: Multiplican por 4.4 el riesgo de pubertad precoz central (PPC). Lactancia materna: Exclusiva por <6 meses es factor de riesgo (OR: 2.37); la lactancia prolongada actúa como factor protector. Obesidad: El IMC no mostró diferencias significativas, lo que sugiere que los factores dietéticos influyen independient	El estudio concluye que existe una asociación significativa entre el consumo de soja en la infancia y el desarrollo de pubertad precoz central, posiblemente debido a los fitoestrógenos (isoflavonas) que mimetizan la acción del estrógeno. Se refuerza la importancia de la lactancia materna exclusiva durante al menos los primeros 6 meses de vida como un factor protector contra el	Alto

		Grupo control: 84 individuos sanos con desarrollo puberal normal, emparejados por edad.	estradiol y testosterona.	emente del peso.	adelanto de la pubertad.	
3	Estudio longitudinal de un estudio de cohorte	1,296 díadas de madre e hijo.	Sobrepeso u obesidad (evaluada en dos rangos de edad: de 2 a 4 años y de 5 a 7 años). La edad de velocidad máxima de crecimiento	Varones: La obesidad a los 2-4 y 5-7 años adelanta la velocidad máxima de crecimiento (APHV). Niñas: El sobrepeso y la obesidad a los 5-7 años adelantan la APHV. Efecto del peso: Perder peso en la infancia mitiga el impacto negativo de la obesidad sobre el inicio de la pubertad.	El sobrepeso y la obesidad están asociados con una aparición más temprana de la pubertad (medida por la APHV) tanto en niños como en niñas.	Moderado

4	Revisión sistemática	La revisión se basó en la búsqueda de documentos en bases de datos como PubMed, SciELO y Google Académico. De un total de 125 artículos recuperados, se seleccionaron 45 artículos de mayor interés (34 en español y 9 en inglés).	Aspectos clínico-epidemiológicos de la pubertad precoz, Diagnóstico por imágenes de la pubertad precoz y sus variantes (telarquia, pubarquia, adrenarquia y menarquia precoz). Disruptores endocrinos.	Se identificó que la edad ósea (EO) es el indicador fundamental para diferenciar las variantes benignas de la pubertad precoz central o periférica. En las variantes de la pubertad (como la telarquia prematura), generalmente no hay aceleración de la velocidad de crecimiento ni de la maduración ósea. La ecografía ginecológica es una herramienta clave para definir la ausencia de cambios en el útero y ovarios en variantes benignas.	Impacto en ambos sexos: La obesidad prepuberal (desde los 2-4 años) adelanta la pubertad tanto en niñas como en niños. Marcador (APHV): La velocidad máxima de crecimiento (APHV) confirma que el adelanto es un cambio real en la maduración endocrina, no solo una apariencia. Disruptores endocrinos: La nutrición, contaminantes y estrés interactúan con la genética, alterando el reloj biológico y acelerando el inicio de la pubertad a nivel mundial.	Alto
---	----------------------	--	--	---	--	------

5	Descriptivo y transversal	El estudio analizó pacientes evaluados en una unidad de endocrinología pediátrica en un lapso de 10 años (2012-2022). Se incluyeron 32 pacientes (30 mujeres y 2 varones) provenientes de 14 familias distintas que cumplían con el criterio de pubertad precoz central familiar (PPCF).	Clínicas: Edad de inicio puberal (telarquía/volumen testicular), edad al diagnóstico y velocidad de crecimiento. Antropométricas: Talla, peso e IMC. Maduración/Bioquímica: Edad ósea y niveles (basales/estimulados) de LH, FSH, estradiol o testosterona. Genéticas: Secuenciación de los genes <i>MKRN3</i> , <i>DLK1</i> , <i>KISS1</i> y <i>KISS1R</i> .	Edad de inicio: Media de 6.1 años en niñas y 8.2 años en niños. Clínica: El 93.7% fueron niñas, siendo la telarquía el motivo de consulta predominante. Genética: Mutaciones en el gen <i>MKRN3</i> en el 28.5% de las familias. Sin hallazgos en <i>DLK1</i> , <i>KISS1</i> ni <i>KISS1R</i> . Impacto genético: Pacientes con mutación en <i>MKRN3</i> iniciaron la pubertad a una edad significativamente menor.	La pubertad precoz central familiar tiene una base genética identificable en casi un tercio de los casos, siendo las mutaciones en <i>MKRN3</i> la causa más frecuente. El estudio subraya la importancia de realizar una historia clínica familiar detallada, ya que la presencia de antecedentes familiares aumenta la probabilidad de encontrar una causa genética subyacente.	Alto
6	Retrospectivo, observacional y analítico.	5151 consultas en Endocrinología Infantil	Clínicas/Antropométricas: Edad, peso, talla, Índice de Masa Corporal	Consultas: Se duplicó el porcentaje por sospecha de pubertad precoz (de	Los autores evidenciaron un incremento significativo tanto en la frecuencia de	Alto

		del Hospital Universitario CEMIC (Argentina) divididas en tres períodos: Período 1: abril 2018 - marzo 2019. Período 2: abril 2019 - marzo 2020. Período 3 (Pandemia): abril 2020 - marzo 2021.	(IMC) y estadio de Tanner (mamas y vello pubiano). Estudios: Edad ósea, longitud uterina y volumen ovárico (ecografía), y niveles hormonales (LH, FSH, estradiol). Evolución: Progresión de la pubertad (normal vs. rápidamente progresiva).	~11% a 21.7%) y los pacientes de primera vez aumentaron 2.3 veces. Perfil clínico: Las niñas en pandemia diagnosticadas presentaron mayor avance en estadio mamario (Tanner 3-4: 78% vs. 51-64%) y mayor longitud uterina. Estado nutricional: Las pacientes de la pandemia presentaron un IMC menor que las de periodos previos. Evolución: El confinamiento mostró una progresión clínica mucho más rápida (47% vs. 8% y 13% anteriores).	casos de pubertad precoz como en su velocidad de progresión en niñas durante el confinamiento por COVID-19. Sugieren que factores como el estrés crónico, la mayor exposición a pantallas (que reduce la melatonina) y cambios en el estilo de vida podrían haber influido en este fenómeno, más allá del estado nutricional.	
7	Observacio	Los datos	Variables	Prevalencia:	Los niveles	Alto

	nal y retrospectivo de casos y controles.	se recolectaron entre enero de 2017 y diciembre de 2019. Muestra: Un total de 365 niñas, divididas en: Grupo ICPP (Casos): 221 niñas con Pubertad Precoz Central Idiopática. Grupo Control: 144 niñas sanas.	clínicas: Edad, peso, talla, Índice de Masa Corporal (IMC), estadio de Tanner (mama) y edad de los padres. Variables bioquímicas: Niveles de LH, FSH (basales y pico), estradiol, calcio, fósforo y fosfatasa alcalina.	El 85% de las niñas con ICPP presentaron deficiencia de vitamina D, frente al 43.1% del grupo control. Riesgo: Tener niveles suficientes o insuficientes (no deficientes) se asoció con un riesgo drásticamente menor de desarrollar ICPP. Factores: En el grupo con ICPP, el peso y la relación LH/FSH afectaron negativamente los niveles de vitamina D.	bajos de vitamina D sérica están estrechamente vinculados con un mayor riesgo de pubertad precoz central idiopática en niñas. El estudio sugiere que mantener niveles de vitamina D por encima de 30 ng/mL podría tener un efecto protector contra el inicio temprano de la pubertad. Se identificó que factores como el exceso de peso y la altura de la madre también influyen en los niveles de vitamina D de las niñas afectadas.	
8	Estudio de cohorte clínica, observacional y analítico	Los pacientes fueron reclutados de centros de	Genéticas: Variantes raras/dañinas en el gen <i>MECP2</i> (vía exoma o	Genética: Se hallaron variantes raras de <i>MECP2</i> en el 1.8% de las	Las variantes raras en el gen <i>MECP2</i> son una causa genética nueva y relevante de	Alto

		referencia en Brasil, Francia y el Reino Unido entre 1990 y 2021. Muestra: Se incluyeron 414 pacientes con pubertad precoz central (PPC): 383 niñas y 31 niños. De estos, 276 eran casos esporádicos y 138 casos familiares.	paneles). Clínicas: Edad de inicio puberal, edad ósea, velocidad de crecimiento e IMC. Bioquímicas: Niveles (basales/estimulados) de LH y FSH, y estradiol/testosterona. Neuropsicológicas: Trastornos del neurodesarrollo o discapacidad intelectual.	niñas con PPC (7 de 383), una frecuencia significativamente mayor que en los controles. Perfil: Localizadas en el dominio C-terminal, asociadas a una disfunción leve y no al síndrome de Rett clásico. Fenotipo: Inicio puberal muy temprano (media de 5.5 años), alta tasa de sobrepeso/obesidad (71%) y 57% con trastornos del neurodesarrollo o conducta.	pubertad precoz central en niñas, a menudo asociada con anomalías del neurodesarrollo. El estudio sugiere que <i>MECP2</i> actúa como un regulador del tiempo puberal, posiblemente a través de la represión de genes que estimulan el eje reproductivo.	
9	Estudio de cohorte	Se estudiaron 11 pacientes (7 mujeres y 4 varones) pertenecientes a 5	Genéticas: Presencia de mutaciones (deleciones o variantes de un solo nucleótido) en el gen <i>DLK1</i>.	Genética: Se hallaron tres nuevas mutaciones en <i>DLK1</i> (dos deleciones y una <i>frameshift</i>), todas de	Causa familiar: La deficiencia de <i>DLK1</i> es una causa relevante de pubertad precoz central familiar. Diagnóstico: Medir <i>DLK1</i> en	Moderado

		familias no relacionadas que presentan pubertad precoz central familiar	Bioquímicas: Niveles de DLK1 en suero (medidos por ELISA) y niveles de gonadotropinas (LH basal y post-estimulo). Clínicas: Edad de inicio de la pubertad, edad ósea, velocidad de crecimiento y perfil metabólico (niveles de leptina y lípidos).	herencia paterna. Proteína: Los niveles de DLK1 en suero fueron indetectables en todos los portadores de la mutación. Clínica: Inicio puberal medio a los 5.4 años (niñas) y 9.3 años (niños), con edad ósea acelerada y LH elevada. Metabolismo: Tendencia al sobrepeso y niveles de leptina significativamente más altos en los pacientes con deficiencia de DLK1.	suero es altamente sensible y específico; niveles indetectables predicen con éxito las mutaciones del gen. Impacto metabólico: Además de afectar el eje reproductivo, la deficiencia de <i>DLK1</i> predispone a obesidad y resistencia a la insulina a largo plazo.	
10	Descriptivo y transversal	Se estudiaron 167 pacientes (140 mujeres y 27 varones) con	Genéticas: Análisis de mutaciones en genes conocidos (<i>MKRN3</i>, <i>DLK1</i>, <i>KISS1</i>, <i>KISS1R</i>) y búsqueda de	Diagnóstico genético: Se halló una causa genética en el 25% de la cohorte total (42 de 167 pacientes).	La etiología genética es una causa altamente relevante de pubertad precoz central, especialmente en casos donde	Alto

		diagnóstico de pubertad precoz central. Distribución: 94 casos esporádicos (pacientes sin familiares afectados). 73 casos familiares (pacientes pertenecientes a 48 familias diferentes).	nuevas variantes patogénicas o variaciones en el número de copias (CNVs). Clínicas: Edad al inicio de la pubertad, edad al diagnóstico, progresión de caracteres sexuales (estadio de Tanner). Bioquímicas: Niveles basales y estimulados de LH, FSH y esteroides sexuales. Imágenes: Edad ósea y resonancia magnética (RMN) de la región hipotálamo-hipofisaria.	Familiares vs. Esporádicos: Mucho más frecuente en casos familiares (44%) que en esporádicos (11%). Gen principal: Mutaciones en <i>MKRN3</i> representaron el 86% de los diagnósticos genéticos positivos. Varones: Tuvieron mayor probabilidad de presentar una causa genética identificada que las niñas. CNVs: Se identificaron microdelecciones cromosómicas (como en 15q11.2) que contribuyeron a la pubertad precoz.	hay antecedentes familiares. El estudio sugiere que el diagnóstico de "pubertad precoz idiopática" está disminuyendo a medida que las herramientas genéticas se vuelven más accesibles. Los autores recomiendan el cribado genético (empezando por el gen <i>MKRN3</i>) no solo en casos familiares, sino también en varones con PPC "idiopática" y en niñas que inician la pubertad a edades muy tempranas (antes de los 6 años).	
11	Descriptivo	Se analizaron	Características clínicas y	Aumento de casos: Fuerte	Existe un incremento en	Modera do

	retrospectivo y de corte transversal.	casos registrados entre enero de 2016 y diciembre de 2021. Se incluyeron 61 niñas que asistieron a la consulta de Endocrinología Pediátrica en un hospital de referencia con diagnóstico de pubertad precoz central (PPC).	antropométricas: Edad al momento del diagnóstico, peso, talla, Índice de Masa Corporal (IMC) y estadio de Tanner. Parámetros bioquímicos: Niveles de LH (basal y tras estimulación), FSH, estradiol, edad ósea (EO) y hallazgos en la ecografía pélvica (longitud uterina y volumen ovárico). Imagenología: Resultados de la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de silla turca.	incremento de diagnósticos de PPC en 2021 (24 casos) frente a 2016 (4 casos). Perfil físico: Edad media al diagnóstico de 7.2 años; el 47.5% de las niñas presentaba sobrepeso u obesidad. Clínica y RMN: Telarquia como motivo principal de consulta (86.9%) y un 93.4% de casos de origen idiopático en resonancia. Pruebas: Media de LH basal de 3.52 mUI/mL y volumen ovárico promedio de 2.27 cm ³ .	la frecuencia de pubertad precoz central, particularmente acentuado durante el periodo de la pandemia (2020-2021). El estudio reafirma que la PPC es predominantemente idiopática en las niñas. Se destaca la asociación con el exceso de peso (sobrepeso y obesidad) como un factor relevante en estas pacientes.	
12	Observacional,	El estudio se realizó	Exposición a DE:	Fitoestrógenos: Fuerte	Existe una asociación	Alto

	analítico, de casos y controles.	mediante encuestas a cuidadores entre febrero de 2021 y abril de 2023. Muestra: 98 niñas en total, divididas en: Casos: 50 niñas con diagnóstico de Talarca Precoz Idiopática (TPI), con una edad media de 7,2 años. Controles: 48 niñas sanas con una edad media de 6,7 años.	Frecuencia de exposición a Bisfenol A, fitoestrógenos (soya/legumbres), ftalatos (plásticos/frangancias) y parabenos (cosméticos/higiene). Grado de exposición: Clasificado por frecuencia semanal (nunca, <3 veces, o ≥3 veces por semana). Variables clínicas: Edad, estadio de Tanner, antecedentes de prematuridad y bajo peso al nacer.	asociación entre TPI y exposición a fitoestrógenos (OR: 14.6), especialmente por consumo de soya. Higiene y cosmética: Riesgo aumentado por el uso de colonias/perfumes (OR: 3.4) y esmaltes de uñas (OR: 5.1). Plásticos: El uso de recipientes plásticos para calentar comida en microondas se asoció positivamente con TPI (OR: 3.6).	clara entre el desarrollo de Talarca Precoz Idiopática y la exposición frecuente a disruptores endócrinos presentes en la dieta (soja) y productos de uso cotidiano (plásticos y cosméticos). El estudio sugiere que la TPI podría no ser siempre un proceso "idiopático" o benigno sin causa, sino una respuesta estrogénica a factores ambientales evitables.	
13	Observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo	Se revisaron historias clínicas de pacientes atendidas	Epidemiológicas: Edad cronológica al momento de la consulta y	Prevalencia: El 35% de las niñas (42 casos) tuvo pubertad precoz y el	Estado nutricional: El inicio puberal en niñas peruanas muestra una	Modera do

	vo.	durante el año 2024. Muestra: 120 niñas de entre 7 y 10 años. Para el análisis, la muestra se dividió en dos subgrupos: Pubertad Precoz (PP): Niñas con inicio de pubertad antes de los 8 años. Pubertad Adelantada (PA): Niñas con inicio de pubertad entre los 8 y 10 años.	procedencia geográfica. Antropométricas: Peso, talla e Índice de Masa Corporal (IMC), evaluados según las puntuaciones Z de la OMS. Clínicas: Estadio de Tanner (desarrollo mamario y vello púbico) y presencia de menarquia.	65% (78 casos) pubertad adelantada. Estado nutricional: Alta proporción de exceso de peso (sobrepeso/obesidad) en la muestra, siendo el hallazgo predominante en el grupo de pubertad precoz. Estadio de Tanner: La mayoría de las niñas se encontraban en estadio Tanner II en la evaluación inicial.	fuerte asociación con el sobrepeso y la obesidad, siendo un factor determinante. Pubertad adelantada: Hubo una frecuencia relevante de casos entre los 8 y 10 años, superando a los de pubertad precoz estricta. Monitoreo: Resalta la necesidad de vigilar el crecimiento y la nutrición prepuberal para identificar el riesgo de maduración temprana.	
--	-----	---	--	--	--	--

Nota. Tabla elaborada por los propios investigadores de este estudio.

Tabla 6. Artículos potencialmente elegibles que fueron excluidos durante la fase de Cribado.

No. Art	Autor (es)/año	Título de la investigación	Criterios que no cumple	Publicado en
1	Furtado et al., (2020)	Telomere length is not altered in girls with idiopathic central precocious puberty treated with a GnRH analog – leuprolide acetate	Contenido de publicación: Se centra en la medición de la longitud de los telómeros y el efecto de un tratamiento farmacológico específico (acetato de leuprolida). Aunque menciona que las pacientes tienen pubertad precoz, su objetivo no es describir la clínica o los riesgos de contraer la condición, sino evaluar un marcador biológico bajo tratamiento.	Gynecological Endocrinology.
2	(Virú-Lloza, 2021)	Ausencia de beneficio de la terapia combinada con análogo de hormona liberadora de gonadotropina (GnRHa) y hormona de crecimiento humana recombinante (rhGH) en pacientes con pubertad temprana o precoz.	Contenido de la publicación: el estudio se centra exclusivamente en evaluar la eficacia y el beneficio de una intervención terapéutica (terapia combinada de GnRHa y rhGH) comparando resultados de talla adulta final, no en los aspectos clínicos (signos y síntomas) y factores de riesgo.	Revista del Cuerpo Médico del Hospital Nacional Almirante Aguirre Asenjo
3	Ramos et al., (2021)	Anthropometric, metabolic, and reproductive outcomes of patients with central precocious puberty treated with leuprorelin acetate 3-month depot (11.25 mg).	Contenido de la publicación: su objetivo principal no es describir el cuadro clínico (signos y síntomas) o los factores de riesgo de la enfermedad per se, sino evaluar los resultados de un tratamiento específico (eficacia y seguridad de la leuprorelina de depósito de 3 meses). Por lo tanto, el enfoque temático es terapéutico y no descriptivo/etiológico sobre el origen	Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism

			o presentación de la patología.	
4	Park et al., (2021)	Dedicated sellar magnetic resonance imaging protocols without contrast enhancement in girls with central precocious puberty: prevalence of pathologic lesions and clinical correlation.	Contenido de publicación: Si bien existe una correlación clínica, el estudio está diseñado para evaluar la utilidad diagnóstica de una técnica de imagen específica y la prevalencia de hallazgos incidentales en la RM, en lugar de centrarse en la descripción sistemática del cuadro clínico general (signos y síntomas físicos) o en la identificación de factores de riesgo epidemiológicos/estilo de vida	Archives of Endocrinology and Metabolism.
5	De Souza et al., (2021)	Assessment of Gonadotropin Concentrations Stimulated by Gonadotropin-Releasing Hormone Analog by Electrochemiluminescence in Girls with Precocious Puberty and Premature Thelarche.	Contenido de la publicación: Este artículo es de carácter eminentemente diagnóstico/técnico-laboratorial, centrándose en la precisión de una prueba más que en la descripción clínica o epidemiológica de los pacientes. Su objetivo principal es validar una técnica de laboratorio (electroquimioluminiscencia) y determinar los valores de corte (cutoff) del test de estimulación con GnRHa para diferenciar la pubertad precoz central de la telarquia prematura.	Hormone Research in Paediatrics.
6	Manotas et al. (2022)	Genetic and Epigenetic Control of Puberty.	El documento se clasifica explícitamente como una Revisión narrativa. Al ser una revisión narrativa que describe hallazgos recientes sobre el control genético y epigenético, no posee el diseño metodológico de un estudio primario (observacional o experimental) ni es una revisión sistemática, incumpliendo el rigor metodológico requerido en tus criterios de	Sexual Development.

			inclusión.	
7	Brito et al., (2023)	The Congenital and Acquired Mechanisms Implicated in the Etiology of Central Precocious Puberty.	El estudio es una Revisión Narrativa, no una revisión sistemática ni un estudio primario con diseño metodológico (observacional o experimental). Aunque es una revisión exhaustiva sobre la etiología, no presenta la metodología de búsqueda, selección y síntesis requeridos en los criterios de inclusión.	Endocrine Reviews
8	Correa Brito & Rey, (2023)	Taming Idiopathic Central Precocious Puberty: High Frequency of Imprinting Disorders in Familial Forms.	Tipo de publicación: El documento es un Comentario, no un artículo original de investigación con diseño metodológico (como estudios observacionales, experimentales o revisiones sistemáticas). Al ser una pieza de opinión o análisis editorial sobre otros estudios, carece de la estructura metodológica requerida en tus criterios de inclusión.	The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.
9	Zurita-Cruz et al., (2023)	Leptin/adiponectin ratio as a prognostic factor for increased weight gain in girls with central precocious puberty.	Contenido: El objetivo principal del estudio es determinar si la relación leptina/adiponectina puede predecir la ganancia de peso al final del tratamiento con análogos de GnRH. Se enfoca más en el tratamiento que en la detección del cuadro clínico y factores de riesgo en pacientes pediátricos con pubertad precoz.	Frontiers in Endocrinology
10	Benedetto et al., (2023)	Análisis de la incidencia de pubertad precoz central tratada con análogos de hormona liberadora de gonadotrofina.	Contenido: Si bien el estudio aborda la pubertad precoz central idiopática (PPCI) y menciona factores como el antecedente familiar y la edad de menarca materna, su objetivo principal es el uso de tratamiento con análogos de GnRH.	Archivos Argentinos de Pediatría

		Impacto de la pandemia COVID-19.		
11	Arcari et al., (2023)	Prevalence of Polycystic Ovarian Syndrome in Girls with a History of Idiopathic Central Precocious Puberty.	Contenido del estudio: Este estudio se centra en la prevalencia del Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) en adolescentes que ya pasaron por la pubertad y que tienen un antecedente (historia) de pubertad precoz. En cambio, este proyecto está orientado a la fase activa o diagnóstica de la pubertad precoz pediátrica	Hormone Research in Paediatrics
12	(Faria et al., 2025)	Peripheral precocious puberty in girls with McCune-Albright syndrome: a case series.	Contenido de publicación El estudio se centra exclusivamente en la Pubertad Precoz Periférica vinculada al Síndrome de McCune-Albright. No se centra en el cuadro clínico (signos y síntomas) y factores de riesgo de la pubertad precoz en el paciente pediátrico.	Archives of Endocrinology and Metabolism (AE&M).
13	(Gil et al., 2025)	Pubertad precoz periférica secundaria a hipotiroidismo grave	Contenido de publicación: Aunque el artículo aborda la pubertad precoz, se centra específicamente en la Pubertad Precoz Periférica (síndrome de Van Wyk-Grumbach) como una complicación del hipotiroidismo grave. El estudio se enfoca más en la resolución del cuadro mediante el tratamiento de la patología de base (hipotiroidismo) que en los factores de riesgo ambientales o sociodemográficos.	Archivos Argentinos de Pediatría
14	Superintendencia de Salud	Informe de síntesis de Evidencia Científica: Leuprolide en el manejo de pacientes pediátricos ≥ 2 años	Tipo de publicación: Informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria (ETS) y síntesis de evidencia para políticas de cobertura, no un artículo científico primario ni revisión	SISALRIL de la República Dominicana.

	y Riesgo s Labora les (2025)	con pubertad precoz central.	académica. Contenido: Se enfoca en evaluar la tecnología (Leuprolide), su eficacia, costo-efectividad y financiamiento, en lugar de centrarse en el cuadro clínico o los factores de riesgo del paciente.	
--	---	------------------------------	--	--

Nota. Tabla elaborada por los propios investigadores de este estudio.

10. Análisis cualitativo de los datos

La información extraída de los estudios incluidos fue organizada en matrices de extracción de datos y sintetizada mediante análisis descriptivo.

Control de sesgos entre los estudios incluidos en la revisión

Tal y como se observa en la tabla número tres y el diagrama de PRISMA, se excluirán aquellos estudios que no cumplieron los criterios de elegibilidad, para que fuesen potencialmente elegibles en la fase de cribado. En la fase de selección se leerán en tres ocasiones los resúmenes y títulos de los artículos/ tesis monográficas potencialmente elegibles posterior a la lectura crítica. Se analizará la calidad metodológica o bien aspectos de contenido de los artículos incluidos cotejando las directrices dispuestas en las herramientas STROBE (*Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology*, 2009) según el diseño de cada artículo incluido, con el objetivo de homogeneizar los aspectos metodológicos de cada artículo.

Se optará por incluir los artículos según el diseño, en este caso solo se incluyeron artículos con una variedad de diseños aplicando las listas de chequeo STROBE, PRISMA, GRADE para evaluar la certeza de la evidencia. Durante la fase de cribado se excluirán artículos que no cumplieron con al menos 10 puntos de los aspectos metodológicos plasmados en las listas de chequeo en los anexos del presente documento se ubican los formatos utilizados que garantizaron la calidad metodológica de los artículos científicos analizados en esta revisión sistemática. Finalmente se procederá a la fase de inclusión de los

artículos con el fin de obtener el número total de unidades de análisis incluidas en esta revisión, tomando en consideración los aspectos antes descritos.

Consideraciones éticas

Se cumplirán los principios bioéticos expuestos por Piura (2012) mencionados a continuación:

Principio respeto por las personas: No se excluirá ningún artículo tomando como criterio el sexo o filiación de los investigadores (Autores de los artículos).

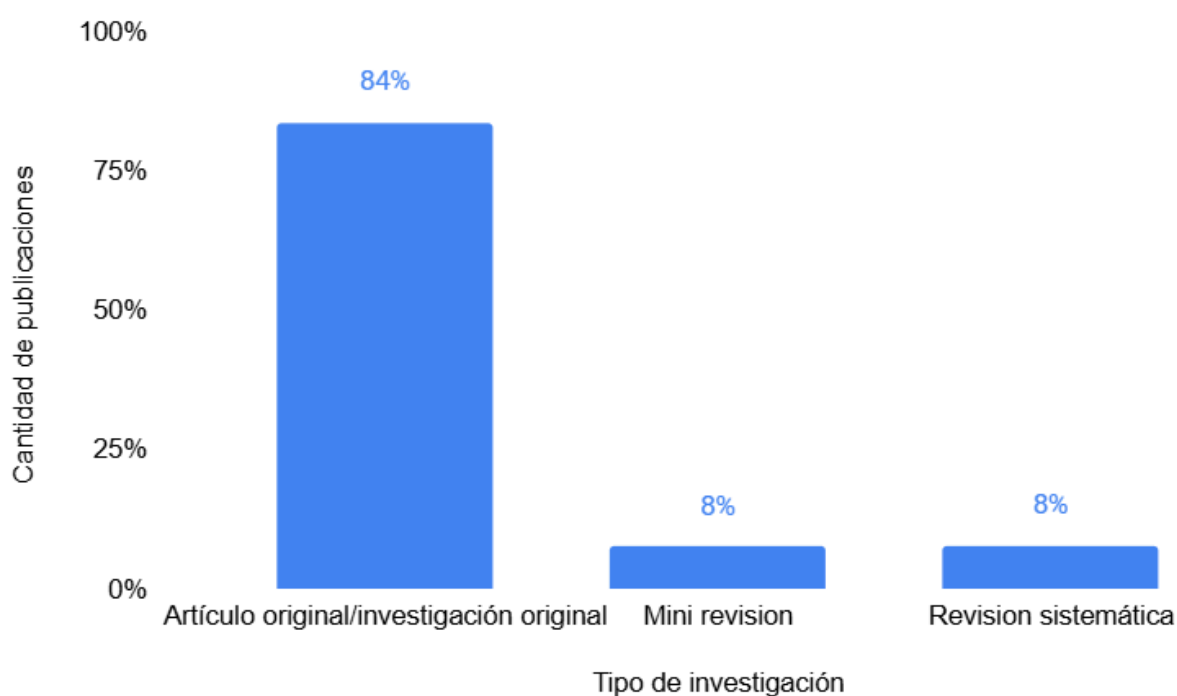
Principio de justicia: Todos los artículos incluidos en esta revisión pasaron por el mismo proceso de evaluación con el objetivo de que sus características sean lo más homogéneas posibles y den respuesta a la pregunta clínica establecida.

Principio de no maleficencia: Es una investigación que no evidencia riesgo para los humanos porque no se realiza sobre individuos sino sobre artículos y/o tesis publicadas.

En la presente investigación no se presenta conflicto de intereses los hallazgos presentados solo representan las afirmaciones de la investigadora y no de la Universidad Cardenal Miguel Obando Bravo (UNICA).

11. Resultados y discusión de resultados

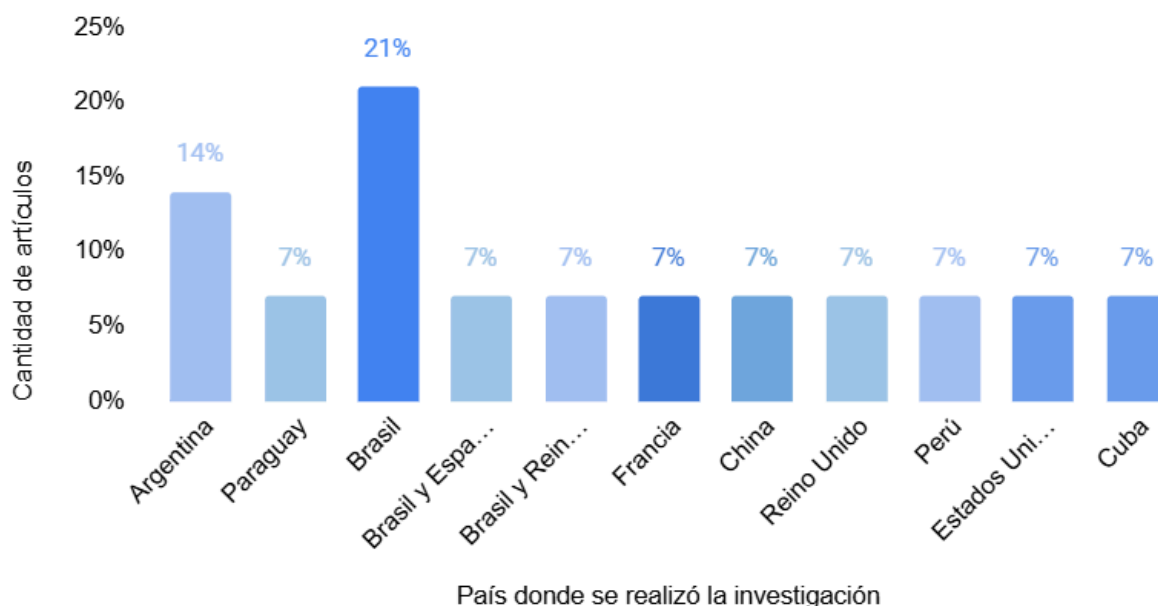
Figura 17. Tipo de publicación declarado en la publicaciones, Cuadro Clínico y Factores de Riesgo en Pacientes Pediátricos con Pubertad Precoz, 2019-2026



Nota. Evidencia científica descrita en tabla de resumen de hallazgos tres.

Se puede mencionar que toda la revisión consultada y revisadas son artículos científicos, pero en la presentación del mismo hay varias modalidades de declararlo, esto es un consenso que el equipo de investigadores acuerdan en función con la metodología utilizada, la profundidad y alcance del mismo, en este sentido cerca del 84% de los artículos consultados se postularon como artículos científicos originales publicados en diferentes revistas de relevancia.

Figura 18. Países de origen donde se realizaron las investigaciones, Cuadro Clínico y Factores de Riesgo en Pacientes Pediátricos con Pubertad Precoz, 2019-2026



Nota. Evidencia científica descrita en tabla de resumen de hallazgos tres.

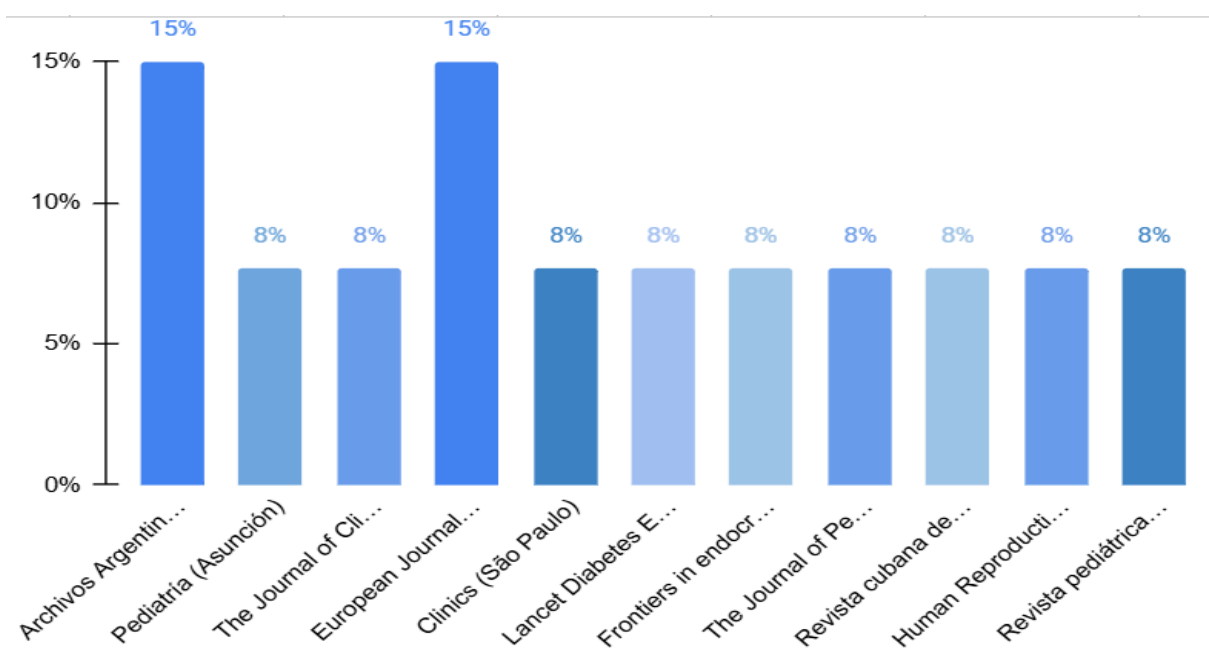
Se muestra claramente que la temática de la pubertad precoz es relevante para la salud mundial, se muestran 10 países de diferentes continentes, escritos en idioma inglés en el 62% que es el idioma universal para la publicación científica.

Se puede ver que Brasil se repite como país de origen en un 38%. La marcada predominancia de la literatura de origen brasileño identificada en este metaanálisis refleja de manera directa la robustez de la investigación biomédica de Brasil en América Latina. Al ser el motor científico de la región, este país concentra una gran proporción de publicaciones indexadas en bases de datos como PubMed y SciELO debido a la infraestructura de su Sistema Único de Saúde (SUS), el cual otorga a los investigadores pediátricos acceso a un volumen masivo y centralizado de registros clínicos, ideal para el

análisis de cohortes sobre patologías del desarrollo como la pubertad precoz. Asimismo, centros académicos de vanguardia como la Universidade de São Paulo (USP) y redes consolidadas por la Fundación Oswaldo Cruz (Fiocruz) han mantenido líneas de investigación históricas y prioritarias en endocrinología pediátrica y genética del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal.

Esta concentración de literatura está ampliamente respaldada por estudios de capacidades biomédicas regionales (Huete-Perez et al., 2024), análisis sobre redes de investigación clínica brasileñas (Lopes et al., 2024), indicadores de representatividad poblacional del SUS (Maluf & Tannus, 2026) y reportes de la Revista Panamericana de Salud Pública que constatan cómo Brasil llega a generar más del 60% de la producción científica en salud en el contexto latinoamericano.

Figura 19. *Revistas utilizadas para la publicación científica, Cuadro Clínico y Factores de Riesgo en Pacientes Pediátricos con Pubertad Precoz, 2019-2026*



Nota. Evidencia científica descrita en tabla de resumen de hallazgos tres.

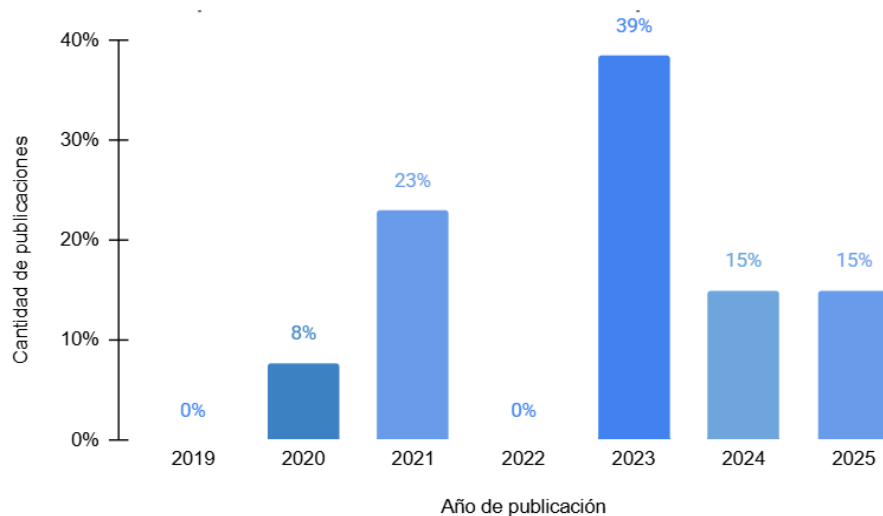
Este gráfico ilustra una distribución diversa y geográficamente equilibrada de las fuentes bibliográficas, lo cual fortalece de manera directa la validez interna y externa de su

revisión sistemática. Destacan con mayor porcentaje de aportación (15% cada una) *Archivos Argentinos de Pediatría* y el *European Journal of Endocrinology* (o una variante similar europea de alto impacto), representando los dos pilares fundamentales de su marco teórico: la medicina pediátrica general y la endocrinología especializada. El 8% restante se distribuye equitativamente entre revistas de renombre regional e internacional, tales como *Pediatría (Asunción)*, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *Clinics (São Paulo)*, *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, *Frontiers in Endocrinology*, *The Journal of Pediatrics*, *Revista Cubana de Pediatría*, *Human Reproduction* y la *Revista Pediátrica*.

The Lancet Diabetes & Endocrinology posee un factor de impacto extraordinariamente alto (situándose históricamente sobre los 41 puntos). Esto la coloca en el puesto número 1 a nivel mundial en la categoría de revistas de Endocrinología y Metabolismo del *Journal Citation Reports* (JCR). Al pertenecer al grupo editorial de *The Lancet*, una de las publicaciones médicas más antiguas y respetadas del mundo, sus revisiones por pares son extremadamente rigurosas. Haber incluido artículos de esta revista le otorga a la revisión sistemática una validez metodológica de gran importancia.

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism (JCEM) Es la revista oficial de la *Endocrine Society* de EE. UU. Si bien su factor de impacto es menor (alrededor de 5.1 - 5.8), es históricamente la revista más citada en todo el campo de la endocrinología y el lugar donde se publican la mayoría de las Guías de Práctica Clínica internacionales.

Figura 20. Años de publicación de los artículos, Cuadro Clínico y Factores de Riesgo en Pacientes Pediátricos con Pubertad Precoz, 2019-2026



Nota. Evidencia científica descrita en tabla de resumen de hallazgos tres.

Fue un total de 2215 participantes. La variabilidad cronológica observada en la publicación de los estudios seleccionados no responde a una fluctuación aleatoria, sino que coincide estrechamente con la línea de tiempo epidemiológica de la emergencia sanitaria global por COVID-19. La fluctuación bimodal en la productividad científica —con picos pronunciados en 2021 (23%) y 2023 (39%)— refleja el impacto directo que el confinamiento domiciliario y las medidas de restricción social tuvieron sobre la incidencia y el diagnóstico de la pubertad precoz a nivel mundial.

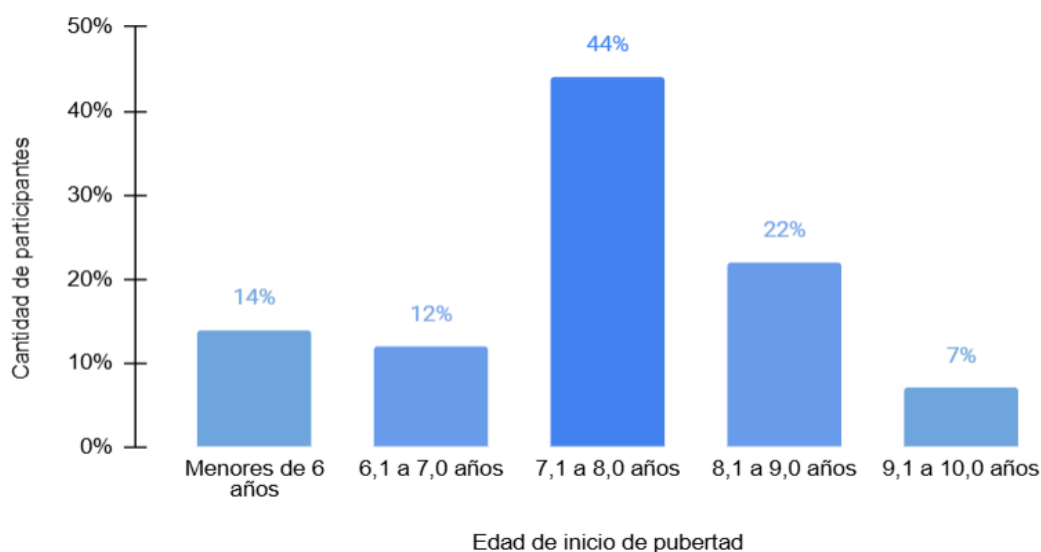
El incremento inicial documentado hacia el año 2021 se fundamenta en la publicación de los primeros reportes clínicos de alerta y estudios retrospectivos institucionales. Durante este periodo, la comunidad endocrino-pediátrica internacional comenzó a registrar un aumento atípico en la velocidad de maduración ósea y en el debut de caracteres sexuales secundarios en pacientes prepúberes. Autores como Prosperi y Chiarelli (2023) argumentan que el aislamiento social actuó como un detonante multifactorial, mediado por el incremento del índice de masa corporal (IMC) debido al sedentarismo, el estrés biopsicosocial del entorno familiar y, de manera crítica, la exposición prolongada a pantallas de dispositivos electrónicos. Este último factor ha sido vinculado con

la supresión fisiológica de la secreción de melatonina, lo que genera una desinhibición prematura del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal (Geniuk, 2023).

Por otra parte, el marcado fenómeno de latencia u omisión documental observado en el año 2022 (0%) puede interpretarse como un sesgo de transición editorial y metodológica. Tras los reportes preliminares de 2021, el diseño y la ejecución de estudios de cohortes prospectivos y análisis multicéntricos requirieron periodos prolongados de reclutamiento y seguimiento clínico. Este retraso intrínseco en los procesos de revisión por pares y edición científica explica por qué el grueso de la evidencia robusta y con mayor poder estadístico no se consolidó sino hasta el año 2023, justificando que este año absorbiera casi dos terceras partes de la muestra total (39%).

Finalmente, el descenso y estabilización simétrica evidenciada en los años 2024 y 2025 (15% en ambos periodos) guarda una correlación directa con el fenómeno de normalización post-pandémica. Tal como lo describen Vargas Trujillo et al. (2024), tras la reincorporación de la población pediátrica a las actividades escolares presenciales, la regularización de los hábitos alimentarios y la disminución de los estresores ambientales, las tasas de incidencia de pubertad precoz central comenzaron a mitigar de manera gradual. Esta tendencia a la baja estabilizó la producción científica hacia los niveles basales históricos previos a la crisis sanitaria, validando la distribución temporal obtenida en los criterios de selección de esta monografía.

Figura 21. Grupos de edad de los participantes, Cuadro Clínico y Factores de Riesgo en Pacientes Pediátricos con Pubertad Precoz, 2019-2026



Nota. Evidencia científica descrita en tabla de resumen de hallazgos cuatro.

Al evaluar la distribución de los pacientes pediátricos incluidos en la presente revisión sistemática según la edad de manifestación clínica de la pubertad precoz, se observa una distribución asimétrica con una marcada tendencia central. El análisis revela que el inicio de la sintomatología se concentra predominantemente en el rango de los 7 a 8 años de edad, abarcando al 44% de la población total estudiada. Le siguen en orden de frecuencia el grupo de 8 a 9 años (22%), los menores de 6 años (14%), el rango de 6 a 7 años (12%) y, finalmente, el estrato de 9 a 10 años, que representa el 7% de la muestra.

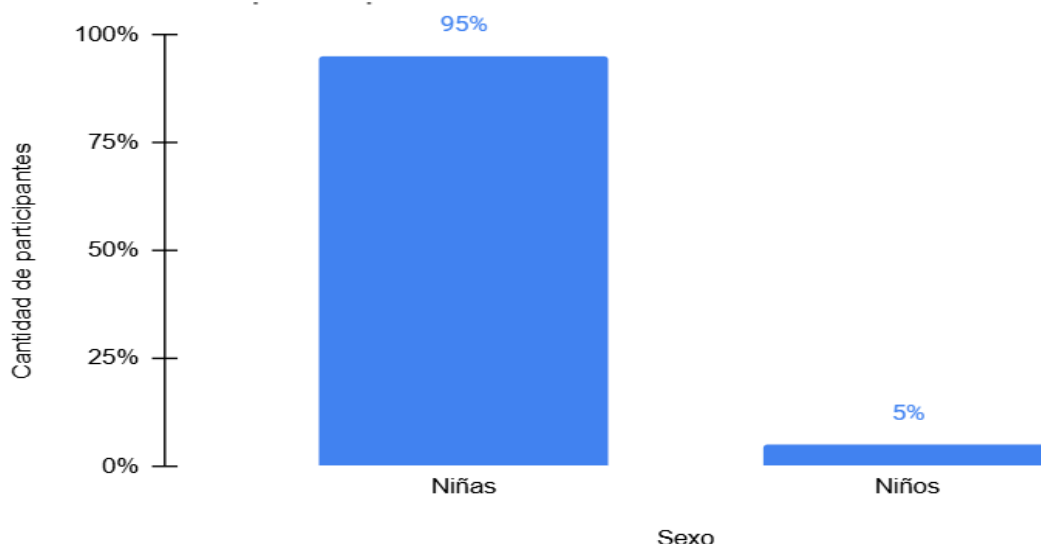
Este predominio del pico epidemiológico entre los 7,1 a 8,0 años (44%) concuerda de manera sólida con los hallazgos descritos en la literatura internacional contemporánea. Estudios de cohortes prospectivos y revisiones multicéntricas, como los desarrollados por Chen *et al.* (2025) y Qi, Pu y Zhai (2025), postulan que esta ventana cronológica constituye un período crítico de transición en el cual confluyen y se manifiestan los efectos acumulativos de diversos factores de riesgo ambientales y metabólicos. Asimismo, Alonso y Román (2025) señalan que la gran mayoría de los casos de pubertad precoz central (PPC) de

etiología idiopática tienden a agruparse inmediatamente antes del límite inferior clásico de la normalidad diagnóstica, fijado tradicionalmente en los 8 años.

Al contrastar estos hallazgos con las edades extremas de la muestra, se abre un debate clínico de alta relevancia metodológica. El 14% de los participantes que iniciaron el cuadro clínico antes de los 6 años representa un subgrupo de especial cuidado; de acuerdo con las observaciones clásicas de Bouvattier (2017) y el análisis epidemiológico de Guillén, Román y Oliver (2006), el debut puberal a edades tan tempranas eleva significativamente la probabilidad de una patología orgánica subyacente o de origen neurogénico. Por el contrario, los resultados de este estudio demuestran que a medida que la edad de inicio se aproxima al umbral de los 7-8 años, la prevalencia de formas idiopáticas y multifactoriales se vuelve soberana, un comportamiento que ya había sido advertido en series poblacionales históricas como la de Soriano-Guillén *et al.* (2010).

Dong *et al.* (2023) han demostrado una correlación directa entre las dietas hipercalóricas, el incremento del índice de masa corporal (IMC) y el adelanto puberal. Biológicamente, el tejido adiposo secreta leptina, una señal metabólica periférica indispensable para la activación del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal (HHG). El rango de los 7 a 8 años coincide frecuentemente con el período de rebote adiposo fisiológico y la transición escolar; un estado nutricional alterado o con tendencia al sobrepeso durante la etapa preescolar actúa como el estimulante metabólico que vence la inhibición central del eje justo en esta ventana de edad.

Figura 22. Distribución de sexo de los participantes, Cuadro Clínico y Factores de Riesgo en Pacientes Pediátricos con Pubertad Precoz, 2019-2026



Nota. Evidencia científica descrita en tabla de resumen de hallazgos cuatro.

De los 2215 participantes, 2105 fueron niñas y 110 fueron niños. El análisis de la distribución por sexo de la población de estudio consignada en la presente revisión sistemática evidenció una marcada y estadísticamente significativa asimetría epidemiológica. El 95% de los casos identificados correspondió al sexo femenino (niñas), mientras que únicamente el 5% perteneció al sexo masculino (niños). Este hallazgo no solo confirma las tendencias históricas de la endocrinología pediátrica, sino que acentúa la brecha de prevalencia reportada en la literatura contemporánea.

Al contrastar estos resultados con los hallazgos de la literatura internacional, se observa una estricta correspondencia con los estudios epidemiológicos de referencia. Ha sido validado en el contexto latinoamericano por Dávila (2017) a través de la descripción de series de casos clínicos. De igual manera, investigaciones prospectivas multicéntricas de gran escala ejecutadas en el continente asiático por Chen et al. (2025) y estudios de caracterización de factores de riesgo como los de Dong et al. (2023) y Qi et al. (2025)

documentan que la aceleración del desarrollo puberal y la incidencia de pubertad temprana continúan manifestándose de forma desproporcionada en las niñas.

Para esclarecer el predominio del 95% del sexo femenino en la muestra estudiada, la endocrinología molecular y perinatal postula tres mecanismos fisiopatológicos interconectados:

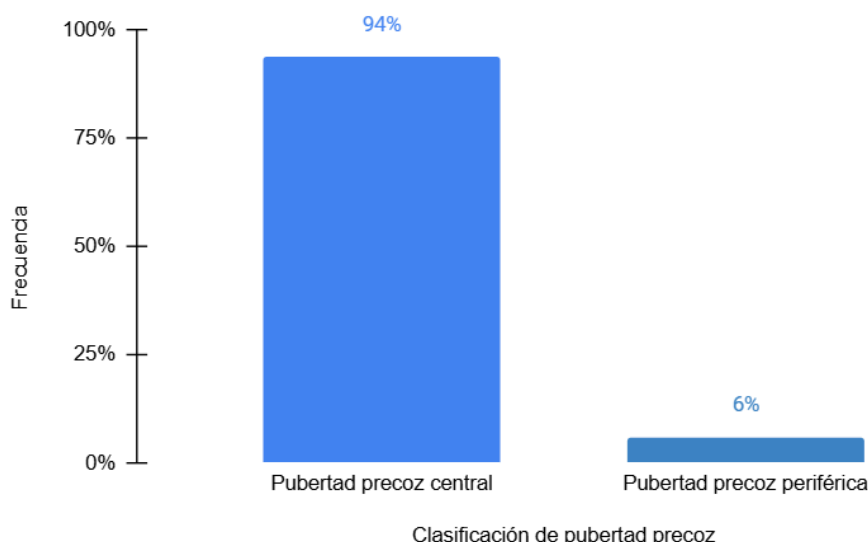
1. Susceptibilidad a los Disruptores Endocrinos (EDCs): El control neuroendocrino del inicio puberal se encuentra sujeto a una fina regulación ambiental y epigenética (Livadas & Chrousos, 2019). Peralta y Lizcano (2024) sustentan que la exposición progresiva a disruptores endocrinos —compuestos químicos ambientales con capacidad de mimetizar la acción de los estrógenos exógenos— interfiere directamente en los receptores hormonales periféricos y centrales. Debido a las características propias del desarrollo mamario (telarquia) como primer signo puberal, el tejido diana femenino demuestra una sensibilidad biológica superior ante estos xenóestrogenos en comparación con los requerimientos de señalización androgénica necesarios para el inicio puberal masculino.

2. El Umbral Metabólico y la Señalización por Leptina: La transición nutricional y el consecuente incremento del índice de masa corporal (IMC) en la población pediátrica ejercen un efecto neuroendocrino diferenciado por sexo. La activación fisiológica del generador de pulsos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) requiere de señales metabólicas periféricas permisivas, siendo la leptina —hormona secretada por el tejido adiposo— una de las principales señales (Livadas & Chrousos, 2019). Las niñas poseen una sensibilidad homeostática más baja frente al umbral de adiposidad crítica, lo que significa que incrementos moderados en el tejido graso periférico actúan como un potente detonante metabólico capaz de activar de manera precoz el eje HHG.

3. Dinámica de la Minipubertad y Sensibilidad del Eje: Las diferencias en la programación fetal y neonatal del eje HHG determinan la susceptibilidad ulterior durante la infancia. Como describen Lanciotti et al. (2018), el periodo de la minipubertad establece un patrón de retroalimentación hormonal específico para cada sexo. Se teoriza que el sistema nervioso central femenino mantiene una susceptibilidad latente o un estado de "inhibición

central" menos robusto que el del varón durante el periodo de latencia escolar, volviéndose más vulnerable a la reactivación prematura ante estímulos estresores de carácter ambiental, psicosocial o metabólico.

Figura 23. *Clasificación de pubertad precoz y su frecuencia entre los participantes.*
Cuadro Clínico y Factores de Riesgo en Pacientes Pediátricos con Pubertad Precoz, 2019-2026



Nota. Evidencia científica descrita en tabla de resumen de hallazgos cuatro.

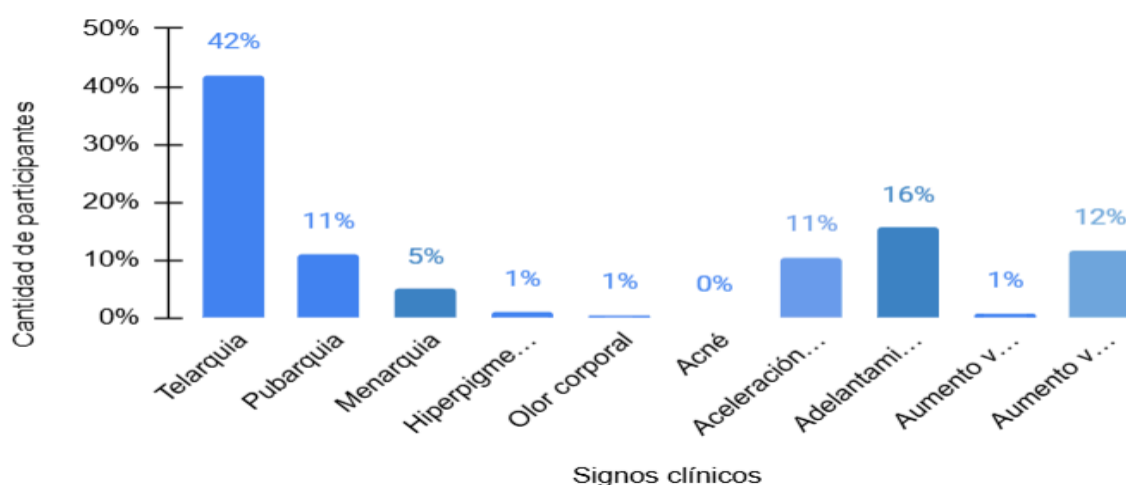
En lo que respecta a la clasificación de la pubertad precoz, la literatura médica distingue fundamentalmente dos entidades clínico-etiológicas: la pubertad precoz central (PPC), caracterizada por una activación prematura del eje hipotálamo-hipófisis-gónada que mimetiza el patrón fisiológico del desarrollo sexual, y la pubertad precoz periférica (PPP), la cual se desarrolla de forma independiente a la secreción de gonadotropinas debido a una producción autónoma o exógena de esteroides sexuales. Los resultados de la presente revisión sistemática evidencian una marcada asimetría en la frecuencia de presentación de ambas variantes, identificándose que la pubertad precoz central constituye el diagnóstico predominante al abarcar el 94% de la muestra analizada, mientras que la variante periférica representa una minoría clínica correspondiente al 6% restante.

La elevada prevalencia de la pubertad precoz central hallada en este estudio concuerda plenamente con el consenso epidemiológico global, reafirmando que la reactivación anticipada del generador de pulsos de GnRH es el mecanismo etiopatogénico

subyacente en la gran mayoría de los pacientes pediátricos afectados. Al profundizar en el análisis de este 94% de casos clasificados como centrales, cobra especial relevancia clínica la distribución de su etiología específica: de este subgrupo, aproximadamente un 90% corresponde a un origen idiopático, donde no se logra identificar una lesión estructural macroscópica u orgánica tras el abordaje diagnóstico, mientras que el 10% restante obedece a un origen neurogénico o secundario a alteraciones demostrables en el sistema nervioso central.

Este comportamiento epidemiológico subraya la necesidad de protocolizar de forma rigurosa los criterios de cribado y tamizaje diagnóstico en la práctica clínica. Si bien la naturaleza idiopática abrumadora de la pubertad precoz central podría sugerir un perfil de bajo riesgo orgánico a nivel poblacional, la persistencia de un 10% de causas neurogénicas —tales como hamartomas hipotalámicos, neoplasias o secuelas de radioterapia— valida firmemente las directrices internacionales vigentes que exigen el uso selectivo o sistemático de la resonancia magnética cerebral, especialmente en grupos de alto riesgo como los pacientes masculinos o aquellos con inicio marcadamente temprano de los caracteres sexuales.

Figura 24. *Signos clínicos más frecuentes entre los participantes, Cuadro Clínico y Factores de Riesgo en Pacientes Pediátricos con Pubertad Precoz, 2019-2026*



Nota. Evidencia científica descrita en tabla de resumen de hallazgos cuatro.

Al evaluar el espectro de manifestaciones clínicas en pacientes pediátricos con diagnóstico de pubertad precoz, los hallazgos de la presente revisión sistemática revelan una asimetría marcada en la frecuencia de presentación de los signos cardinales. La telarquia se consolida como el hallazgo predominantemente reportado, alcanzando una prevalencia del 42% de la muestra total. Este resultado guarda una estricta consonancia con lo descrito en la literatura científica global y regional, donde el desarrollo del botón mamario constituye el signo centinela por excelencia de la activación del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal (HHG) (Bouvattier, 2017; Alonso & Román, 2025).

La marcada diferencia entre la prevalencia de la telarquia (42%) y los signos asociados a la estimulación androgénica —tales como la pubarquia (11%), el olor corporal (1%) y el acné (0%)— abre un debate metodológico y epidemiológico crucial. Esta distribución fenotípica sugiere un sesgo epidemiológico intrínseco de género en las cohortes analizadas, caracterizado por una mayor representatividad de la población femenina. Diversas series clínicas internacionales y latinoamericanas reportan que la pubertad precoz central (PPC) es significativamente más frecuente en niñas que en niños, con una relación que oscila entre 8:1 y 10:1 (Dávila, 2017; Soriano-Guillén et al., 2010).

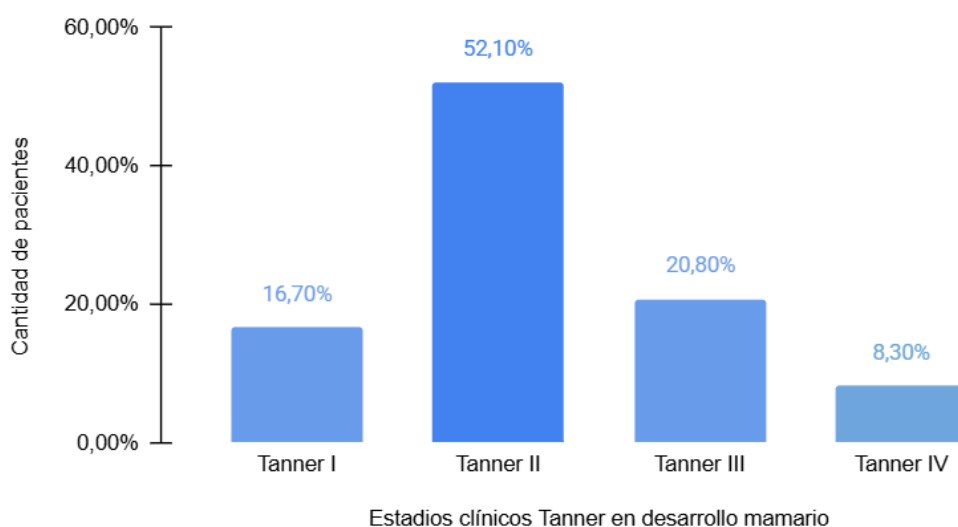
Por otra parte, la baja prevalencia detectada de menarquia (5%) se alinea con la cronología fisiológica normal y patológica del desarrollo puberal. La menarquia representa un evento tardío dentro de la cascada madurativa, manifestándose generalmente entre 1.5 y 2 años después de la aparición de la telarquia (Bouvattier, 2017). Desde la perspectiva de la práctica clínica, este desfase temporal es un indicador positivo de que los pacientes están siendo captados y diagnosticados en etapas iniciales de la enfermedad (telarquia aislada o PPC incipiente), permitiendo instaurar intervenciones terapéuticas oportunas antes de alcanzar la maduración uterina y el sangrado menstrual (Alonso & Román, 2025; Qi et al., 2025).

Un hallazgo de alto valor diagnóstico en esta revisión es la considerable prevalencia del adelantamiento de la edad ósea (16%), secundado por el aumento de la velocidad de crecimiento (12%) y la aceleración del crecimiento (11%). En el ámbito endocrinológico, la

disociación entre la edad cronológica y la edad ósea es el parámetro ponderal que diferencia una telarquia precoz aislada (variante normal del desarrollo) de una pubertad precoz central verdadera y progresiva (Molano & Guillén, 2020).

Los resultados aquí expuestos demuestran que, en una proporción crítica de la población estudiada, la exposición tisular prematura a los esteroides gonadales ya ha ejercido un impacto sistémico observable en el cartílago de crecimiento. La aceleración de la maduración esquelética es una consecuencia directa de la acción del estradiol, el cual induce el cierre epifisario acelerado (Livadas & Chrousos, 2019). Este comportamiento somatométrico justifica el porqué la evaluación radiológica de la mano no dominante sigue siendo el estándar de oro complementario para validar la progresión de la enfermedad y predecir el compromiso de la talla diana final.

Figura 25. *Estadios clínicos de Tanner predominantes para desarrollo mamario en niñas, Cuadro Clínico y Factores de Riesgo en Pacientes Pediátricos con Pubertad Precoz, 2019-2026*



Nota. Evidencia científica descrita en tabla de resumen de hallazgos cuatro.

Partiendo desde el hecho de que la telarquia fue el signo clínico más frecuente, el análisis de la distribución de los estadios de maduración sexual según la escala de Tanner al momento del diagnóstico es un indicador crítico de la oportunidad diagnóstica y la velocidad

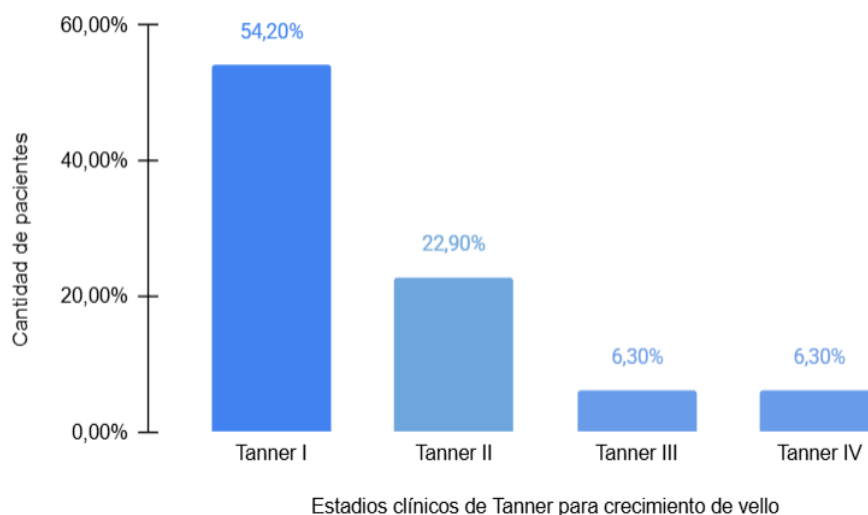
de progresión de la pubertad precoz. Los hallazgos consolidados en el gráfico de la revisión sistemática demuestran que el estadio Tanner II de desarrollo mamario constituye el espectro clínico predominante, acumulando el 52.10% de la muestra total de niñas que presentaron pubertad precoz. En orden decreciente, le siguen el estadio Tanner III con un 20.80%, el estadio Tanner I con un 16.70% y, finalmente, las formas avanzadas englobadas en el estadio Tanner IV con un 8.30%.

El tejido mamario prepuberal es exquisitamente sensible a incrementos mínimos y pulsátiles de estrógenos. Como explican Lanciotti et al. (2018) y Livadas y Chrousos (2019), tras el letargo posterior a la minipubertad, la reactivación del generador de pulsos de la GnRH induce un estímulo gonadal que, aun en rangos limítrofes, es metabólicamente suficiente para inducir la telarquia (Tanner II), convirtiéndola en el "centinela" clínico más precoz y visible de la PPC.

No obstante, se genera un contraste clínico relevante al analizar los hallazgos de series de casos más acotadas o regionales de la literatura. Por ejemplo, Dávila (2017), en su experiencia clínica con 48 casos en el contexto latinoamericano, reporta una proporción significativamente mayor de pacientes que ingresan al sistema de salud en estadios más avanzados (Tanner III y IV). Esta discrepancia fenotípica al momento del diagnóstico de la pubertad precoz central (PPC) también es discutida por Soriano-Guillén et al. (2010), quienes demuestran que variables sociodemográficas y de procedencia —tales como la adopción internacional o los flujos migratorios— modifican drásticamente el estadio clínico de presentación.

Por otra parte, la presencia de un 16.70% de niñas catalogadas en estadio Tanner I de desarrollo mamario despierta un debate semiológico fundamental. Bouvattier (2017) y Molano y Guillén (2020) aclaran que la pubertad precoz en niñas puede debutar de forma atípica con signos de virilización aislada o adrenarquia precoz (aparición de pubarquia o axilarquia antes de los 8 años) mediada por andrógenos adrenales, manteniendo el tejido mamario en un estado prepuberal (Tanner I). Este subgrupo subraya la complejidad fisiopatológica de la patología, donde la activación del eje no siempre es simétrica ni se manifiesta inicialmente a través de la vía estrogénica periférica convencional.

Figura 26. *Estadios clínicos de Tanner predominantes para crecimiento de vello en niños y niñas, Cuadro Clínico y Factores de Riesgo en Pacientes Pediátricos con Pubertad Precoz, 2019-2026*



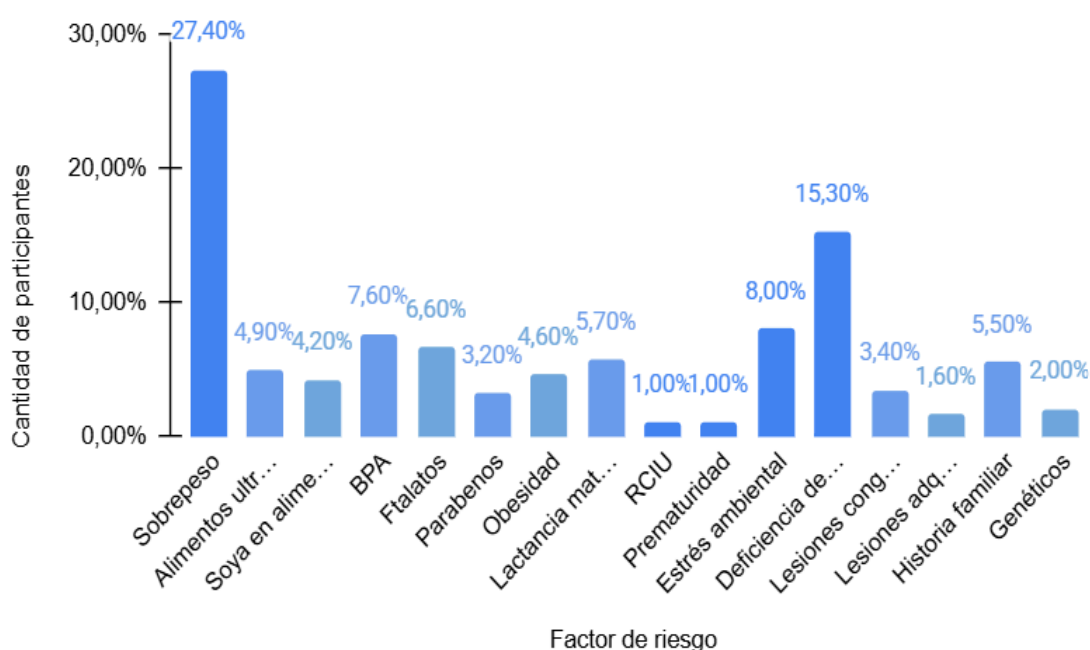
Nota. Evidencia científica descrita en tabla de resumen de hallazgos cuatro.

El segundo clínico más frecuente fue la pubarquia, tanto en niños como en niñas. La distribución de los pacientes según el estadio de maduración suficiente del vello púbico reveló un comportamiento marcadamente asimétrico. De acuerdo con los datos consolidados, el 54,20% de los pacientes se encontraba en el Estadio Tanner I al momento de la captación clínica. Este grupo fue seguido por el Estadio Tanner II con un 22,90%, mientras que los estadios avanzados Tanner III y Tanner IV registraron una frecuencia idéntica y minoritaria del 6,30% cada uno.

El Estadio Tanner I para pubarquia define el estado prepuberal o de latencia folicular, caracterizado clínicamente por la ausencia absoluta de vello terminal pigmentado o rizado en la región sinfisiaria; la presencia de vello fino, corto y ralo (vellosidad infantil) en esta zona es idéntica a la observada en el resto del abdomen y no denota estimulación androgénica periférica. Por consiguiente, el hecho de que más de la mitad de la muestra total (54,20%) curse la patología bajo este estadio puberal implica que el diagnóstico médico se estableció formalmente a partir de otros marcadores de progresión biológica (tales como la telarquia, el incremento del volumen testicular o la aceleración de la velocidad de crecimiento), manteniendo el área púbica sin modificaciones visibles.

La distribución observada difiere sutilmente de experiencias clínicas retrospectivas más localizadas, como la descrita por Dávila (2017) en su análisis de 48 casos donde una proporción significativa de pacientes acudía a la consulta especializada en fases más avanzadas del desarrollo (Tanner II y III) debido al retraso en la identificación del cuadro por parte de los cuidadores primarios. El predominio masivo de los estadios Tanner I (54,20%) y Tanner II (22,90%) dentro de esta revisión sistemática sugiere una elevada sensibilidad metodológica en los estudios incluidos, reflejando una tendencia global hacia la captación médica oportuna y temprana ante la aparición de los mínimos cambios iniciales.

Figura 27. Factores de riesgo más frecuentes para el desarrollo de pubertad precoz en niños y niñas, Cuadro Clínico y Factores de Riesgo en Pacientes Pediátricos con Pubertad Precoz, 2019-2026



Nota. Evidencia científica descrita en tabla de resumen de hallazgos cuatro.

El factor de riesgo mayoritariamente identificado en la población de estudio fue el sobrepeso, registrando un 27,40% de prevalencia en los participantes de la revisión, seguido en la categoría ponderal por la obesidad con un 4,60%. Esta distribución coincide plenamente con el estudio de casos y controles de Liu et al. (2021), quienes demostraron mediante el estándar de oro diagnóstico (prueba de estimulación de GnRH) una asociación significativamente elevada entre el exceso de peso y el desarrollo de Pubertad Precoz

Central (PPC). En dicha investigación, el sobrepeso en niñas mostró un odds ratio ajustado (aOR) de 1.92 ($p = 0.02$) y la obesidad un aOR de 1.78 ($p = 0.03$), consolidando al tejido adiposo como el principal modulador periférico del adelanto puberal.

Un aspecto crítico de debate surge al evaluar por qué el sobrepeso (27,40%) supera de forma tan drástica a la obesidad franca (4,60%) en el presente gráfico de revisión. Desde una perspectiva epidemiológica, esto responde a que la masa crítica de la población pediátrica global se sitúa en rangos de sobrepeso antes de consolidar una obesidad mórbida. Clínicamente, esto sugiere que no se requiere un estado de obesidad severa para desencadenar la respuesta neuroendocrina, sino alcanzar un umbral crítico de adiposidad que sea sostenido en el tiempo. Al respecto, Liu et al. (2021) aportan un dato fundamental: el riesgo de PPC se duplica cuando el sobrepeso u obesidad se prolonga por más de 1 a 2 años en niñas (aOR = 1.65 y 2.01 respectivamente), y por más de 3 años en niños (aOR = 2.10), lo que fundamenta por qué el sobrepeso crónico es el signo clínico predominante y el "disparador silencioso" más frecuente en la literatura revisada.

Por otro lado, factores ambientales como el estrés ambiental (8,00%) y la deficiencia nutricional/Vitamina D (15,30%) ocupan lugares destacados en nuestros resultados. Es imperativo señalar que estudios retrospectivos de base hospitalaria, como el de Liu et al. (2021), suelen declarar como limitación metodológica la imposibilidad de recolectar datos sobre el estrés, la dieta o variables del entorno debido a sesgos de memoria o falta de registros clínicos. Por lo tanto, el hecho de que nuestra revisión rescate estos porcentajes demuestra el valor de la integración sistemática de diversos diseños metodológicos, visibilizando el impacto del entorno psicosocial y los déficits de micronutrientes descritos ampliamente por autores como Qi et al. (2025) y Galiano & Pozo (2025).

Uno de los aportes más significativos de esta revisión es la identificación de los compuestos químicos industriales como factores de riesgo de alta relevancia. Al sumar las frecuencias del Bisfenol A (BPA) con un 7,60%, los Ftalatos con un 6,60% y los Parabenos con un 3,20%, se obtiene una carga acumulativa del 17,40% de representatividad para los disruptores endocrinos (EDCs, por sus siglas en inglés).

La omisión frecuente de estas variables en los estudios epidemiológicos observacionales —atribuida a la complejidad de su medición en muestras biológicas a gran escala— queda subsanada en esta discusión mediante la contrastación teórica. De acuerdo con Peralta & Lizcano (2024) y Livadas & Chrousos (2019), los EDCs poseen la capacidad de interactuar con el sistema endocrino a concentraciones nanomolares debido a su similitud estructural con las hormonas esteroideas naturales. El BPA y los ftalatos, componentes omnipresentes en plásticos y envases alimentarios, actúan principalmente como xenoestrógenos. Al unirse y activar los receptores de estrógeno alfa a nivel central, estos compuestos mimetizan la señalización estrogénica endógena, induciendo una maduración acelerada del hipotálamo y la consecuente secreción pulsátil prematura de GnRH.

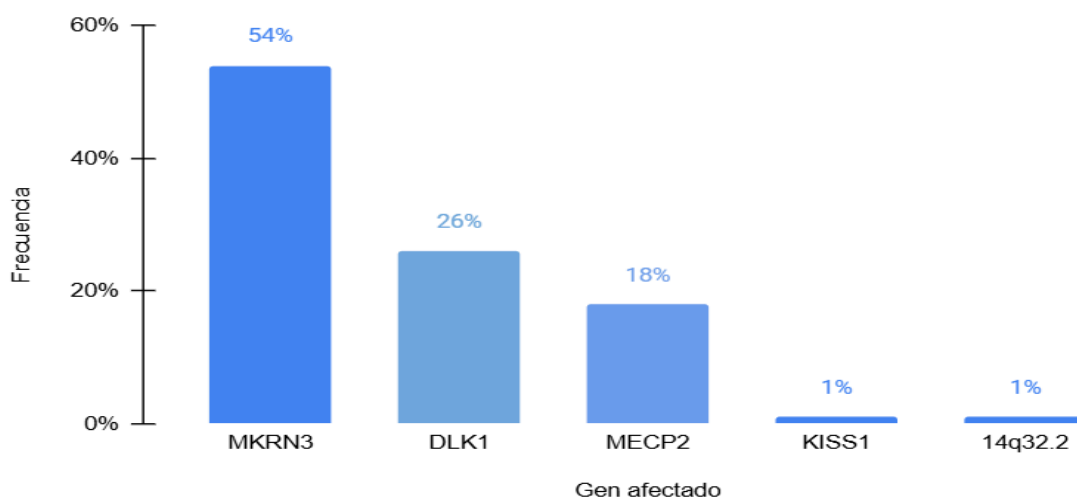
El Bisfenol A (BPA) (7,6%) es uno de los compuestos lixiviables más ubicuos, localizándose frecuentemente en revestimientos de latas de alimentos, resinas plásticas y envases de policarbonato de uso cotidiano. A nivel fisiopatológico, el BPA ejerce una acción molecular perjudicial debido a su alta afinidad para actuar como un agonista de los receptores de estrógeno convencionales, emulando de forma potente los efectos de las hormonas esteroideas endógenas. Esta mimetización hormonal altera los finos mecanismos de retroalimentación negativa dentro del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal (HHG). Como consecuencia directa, se desencadena una estimulación precoz y una secreción pulsátil prematura de la hormona liberadora de gonadotropinas, lo que acelera clínicamente la aparición de caracteres sexuales secundarios y adelanta la maduración de las epífisis óseas en niñas expuestas.

Los ftalatos (6,6%) constituyen otra familia fundamental de compuestos químicos industriales, empleados a gran escala como plastificantes para otorgar flexibilidad al cloruro de polivinilo (PVC) y como agentes fijadores en fragancias, juguetes y diversos artículos de cuidado personal. Al respecto, Aitken et al. (2024) han puesto de manifiesto el impacto específico y deletéreo de la exposición a los ftalatos sobre la salud reproductiva y la disrupción del sistema endocrino, demostrando que estos agentes no solo poseen capacidades estrogénicas latentes, sino que actúan interfiriendo de manera directa con las vías de señalización de los andrógenos. Esta dualidad mecanística produce respuestas dicotómicas y profundamente asincrónicas en el desarrollo del vello púbico y la telarquia,

alterando el ritmo biológico normal de diferenciación y maduración de los caracteres sexuales en función del sexo del paciente pediátrico.

Adicionalmente, se genera un solapamiento crítico con los factores nutricionales analizados en el gráfico, como el consumo de alimentos ultraprocesados (4,90%) y derivados de la soya (4,20%). Los niños expuestos a dietas ricas en ultraprocesados no solo asimilan una alta densidad calórica que conduce al sobrepeso, sino que simultáneamente reciben una mayor tasa de lixiviación de EDCs provenientes de los empaques plásticos sometidos a procesos industriales. Asimismo, la presencia de fitoestrógenos en la soya, como la genisteína, ejerce un efecto estrogénico débil pero constante que compite por los receptores hormonales periféricos, acelerando la aparición de caracteres sexuales secundarios en pacientes genéticamente susceptibles.

Figura 28. *Genes más afectados en relación al desarrollo de pubertad precoz en niños y niñas, Cuadro Clínico y Factores de Riesgo en Pacientes Pediátricos con Pubertad Precoz, 2019-2026*



Nota. Evidencia científica descrita en tabla de resumen de hallazgos cuatro.

Siendo el 2% de factores de riesgo la causa genética, se identificó un espectro molecular de variantes patogénicas estructurales y epigenéticas involucradas en la instauración de la pubertad precoz central (PPC) de origen genético. El análisis de frecuencia de los genes afectados de la muestra integrada demuestra una distribución asimétrica y

marcadamente polarizada, donde las alteraciones vinculadas a los loci sujetos a impronta genómica constituyen el principal sustrato etiológico de la patología.

El gen del dedo de zinc tipo makorín 3 (MKRN3) se posiciona como el factor determinante más prevalente, estando implicado en el 54% de los casos con diagnóstico molecular positivo incluidos en esta revisión. Desde una perspectiva fisiopatológica, este hallazgo se correlaciona con lo expuesto por Bouvattier (2017) y Galiano Alonso y Pozo Román (2025), quienes postulan que las mutaciones con pérdida de función en MKRN3 (locus 15q11.2) representan la causa más frecuente de PPC familiar e idiopática.

En condiciones fisiológicas normales, la proteína MKRN3 ejerce un tono inhibitorio central y constitutivo sobre el generador de pulsos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) en el hipotálamo. Su inactivación prematura mitiga dicha represión río arriba, precipitando la maduración anticipada del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (HHG). Este fenómeno de reactivación neuroendocrina es el que Lanciotti et al. (2018) asocian intrínsecamente con la transición y ventana temporal crítica que sucede al periodo fisiológico de la minipubertad.

En continuidad con los trastornos de la impronta por herencia paterna, el gen homólogo tipo Delta-like 1 (DLK1) representó el 26% de los hallazgos mutacionales, mientras que los reordenamientos o microdeleciones en la región cromosómica 14q32.2 (locus donde reside físicamente el gen DLK1) constituyeron el 1% de la muestra total analizada. De manera conjunta, el bloque de impronta genómica paterna (MKRN3, DLK1 y 14q32.2) engloba el 81% de la etiología molecular reportada. Tal como discuten Livadas y Chrousos (2019), esta abrumadora mayoría corrobora que el control del timing puberal humano está biológicamente subordinado a mecanismos epigenéticos de metilación y expresión monoalélica, los cuales muestran una susceptibilidad intrínseca tanto a la transmisión hereditaria como a posibles modulaciones inducidas por el entorno celular.

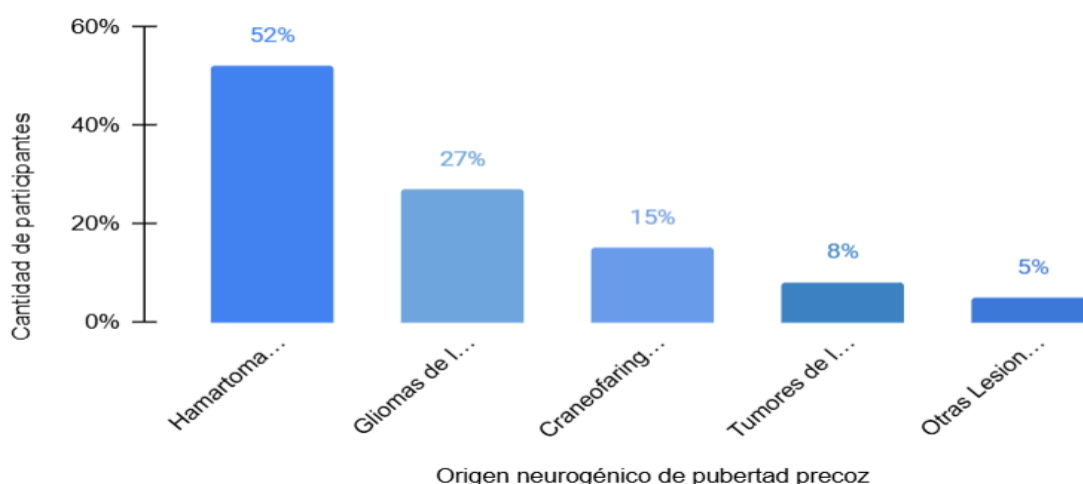
Por otra parte, la proteína de unión a CpG metilado 2 (MECP2) emergió en un 18% de los reportes recopilados. Este hallazgo introduce una variante clínica y etiológica de alta relevancia para la discusión del cuadro clínico pediátrico general. Clásicamente, las alteraciones en MECP2 están asociadas al síndrome de Rett y a diversas afecciones del

espectro del neurodesarrollo. Su disfunción molecular altera la plasticidad sináptica y la homeostasis transcripcional adaptativa en los núcleos hipotalámicos.

La sustancial prevalencia de este gen en los resultados se alinea con las observaciones previas de Guillén et al. (2006) y Dávila (2017), quienes enfatizan que, a diferencia de las variantes idiopáticas puras, los cuadros de pubertad precoz central observados en pacientes pediátricos con comorbilidades neurológicas o de espectro sindrómico conllevan una correlación estrecha con patologías de base orgánica, anomalías estructurales de la línea media o disfunciones globales del sistema nervioso central.

Frente a la marcada relevancia de los genes estructurales y reguladores citados, destaca una marcada paradoja biológica respecto al gen de la kisspeptina 1 (KISS1), el cual únicamente representó el 1% de la frecuencia en los hallazgos de la revisión. Si bien la evidencia mecanicista básica señala a las kisspeptinas y a su receptor acoplado a proteínas G (KISS1R) como los interruptores biológicos maestros indispensables para el inicio de la pulsatilidad de la GnRH (Molano & Guillén, 2020), la baja tasa de mutaciones activadoras directas en la práctica clínica demuestra que la afección intrínseca de este gen es un evento extraordinariamente raro a nivel epidemiológico.

Figura 29. *Causas de origen neurogénico para pubertad precoz central en niños y niñas, Cuadro Clínico y Factores de Riesgo en Pacientes Pediátricos con Pubertad Precoz, 2019-2026*



Nota. Evidencia científica descrita en tabla de resumen de hallazgos cuatro.

Al analizar la distribución de las causas de origen neurogénico en la subpoblación de pacientes pediátricos con pubertad precoz central (PPC) de origen orgánico, se evidencia un claro predominio de las lesiones de carácter congénito y tumoral localizadas en la región hipotálamo-hipofisiaria. Los datos recopilados demuestran que el Hamartoma Hipotalámico constituye la causa principal, abarcando el 52% de los participantes. En orden decreciente de frecuencia, le siguen los Gliomas de las vías ópticas con un 27%, los Craneofaringiomas con un 15%, los Tumores de la región pineal con un 8%, y finalmente, el grupo de Otras lesiones estructurales con un 5%.

Este ordenamiento de frecuencias relativas y el marcado predominio del hamartoma hipotalámico (52%) concuerdan plenamente con las series clínicas y revisiones epidemiológicas clásicas y contemporáneas. Guillén, Román y Oliver (2006) puntualizan que, dentro de las variantes clínicas de la PPC, la etiología orgánica se asocia a una elevada prevalencia de patología intracraneal, donde las masas selares y supraselares rompen la latencia fisiológica del eje endocrino. Asimismo, Bouvattier (2017) y Lanciotti *et al.* (2018) posicionan al hamartoma como la anomalía estructural congénita más frecuentemente vinculada al desarrollo de pubertad precoz verdadera a nivel global, especialmente cuando el debut clínico ocurre en etapas tempranas de la vida.

A diferencia de otras masas tumorales, el hamartoma no induce la pubertad únicamente por un efecto de masa. La razón de su elevada prevalencia radica en que es un tejido heterotópico compuesto por neuronas intrínsecas capaces de secretar GnRH de forma pulsátil e independiente. Livadas y Chrousos (2019) y Lanciotti *et al.* (2018) explican que estas células eluden los mecanismos de control central y estimulan de manera directa a la hipófisis. Además, las células gliales del hamartoma secretan de forma paracrina factores de crecimiento como el TGF- α , potenciando la reactivación del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal (HHG) y explicando por qué representa más de la mitad de la casuística orgánica.

El segundo lugar ocupado por los gliomas se asocia firmemente a su naturaleza histológica benigna y de lento crecimiento (habitualmente astrocitomas pilocíticos), que permite una compresión prolongada y sostenida en la región quiasmática y supraselar. De acuerdo con Bouvattier (2017), estos tumores poseen un fuerte vínculo con síndromes

genéticos como la Neurofibromatosis Tipo 1 (NF1). El mecanismo inductor aquí es puramente mecánico: la expansión de la masa destruye o interrumpe las vías neuronales gabaérgicas que ejercen el "freno" tónico sobre el hipotálamo infantil, liberando la secreción pulsátil de GnRH de las neuronas sanas remanentes.

Los craneofaringiomas, al ser tumores de la región selar muy comunes en la infancia, ocupan una proporción significativa del 15%. Sin embargo, el debate clínico actual resalta que estos tumores suelen debutar con retraso puberal o deficiencias hormonales por destrucción de la glándula. La teoría médica que justifica su presencia en los hallazgos de pubertad precoz estipula que la activación del eje HHG ocurre frecuentemente de forma secundaria a la intervención terapéutica (neurocirugía o radioterapia), donde la cicatrización posquirúrgica lesiona las vías inhibitorias hipotalámicas medias, gatillando el desarrollo puberal acelerado como secuela.

Aunque menos comunes, los germinomas y pinealomas (8%) presentan una fisiopatología particular con un fuerte predominio en el sexo masculino. Estos tumores alteran la secreción normal de melatonina —sustancia que ejerce un rol modulador/inhibidor sobre las gonadotropinas—. En el caso de los germinomas, estos poseen la capacidad de secretar de forma autónoma gonadotropina coriónica humana (hCG), cuya subunidad alfa imita a la LH, estimulando directamente a las gónadas y acelerando la maduración central subsiguiente.

Contrastando el predominio del hamartoma (52%) y los gliomas (27%) frente a las neoplasias de mayor agresividad histológica, se abre un debate fisiopatológico crucial respecto a los mecanismos lesionales. Autores como Galiano Alonso y Pozo Román (2025), además de Dávila (2017), sostienen que la probabilidad de detectar una causa orgánica neurogénica se eleva de forma inversamente proporcional a la edad del paciente. Mientras que las formas idiopáticas y multifactoriales —discutidas ampliamente por Molano y Guillén (2020) y Qi, Pu y Zhai (2025)— imperan en el rango de los 7 a 8 años, las distorsiones estructurales del gráfico sustentan el comportamiento clínico de los pacientes con un debut marcadamente prematuro (menores de 6 años), en quienes el estudio por neuroimagen es estrictamente mandatorio.

12. Conclusiones

1. Entre las características socioclínicas de la pubertad precoz predomina en el sexo femenino y se diagnostica en etapas escolares tempranas, evidenciando un adelanto puberal global. Clínicamente, el tiempo de evolución acelera la progresión diagnóstica, provocando un descalce entre la edad biológica y la maduración infantil regular. La población afroamericana es la más susceptible a desarrollar pubertad precoz, seguida de la latinoamericana. Finalmente, la herencia familiar y las mutaciones genéticas específicas tienen un rol crucial, lo que obliga a un escrutinio minucioso de los antecedentes médicos familiares en la evaluación pediátrica.

2. Clínicamente, la pubertad precoz está liderada por la telarquia como signo cardinal y motivo de consulta más frecuente, seguida por la menarquia en etapas avanzadas. Estos eventos se acompañan de signos de maduración adrenal como acné y sudoración con olor apócrifo. El impacto somático más crítico es la aceleración del crecimiento lineal, la cual no concuerda con la edad cronológica. Esta ganancia estatural se correlaciona con un adelanto severo de la edad ósea que compromete irreversiblemente el pronóstico de la talla adulta final debido al cierre prematuro de los cartílagos epifisarios, alterando la evolución biológica normal de la niñez.

3. En cuanto a factores de riesgo, la pubertad precoz surge de una compleja interacción entre la predisposición hereditaria y estímulos ambientales modificables. La genética se consolida como un pilar fundamental en las formas familiares, mediada por mutaciones específicas o fallas en la impronta genómica que activan prematuramente el eje reproductivo. La malnutrición por exceso que conduce al sobrepeso y obesidad prepuberal actúa como un potente desencadenante metabólico. A esto se suma el riesgo por exposición constante a disruptores endocrinos ambientales (presentes en cosméticos, productos de higiene y plásticos alimentarios), los cuales mimetizan la acción estrogénica y alteran drásticamente el reloj biológico infantil.

13. Recomendaciones

Al Ministerio de Salud de Nicaragua (MINSa)

1. Diseñar e implementar una normativa nacional de tamizaje nutricional y endocrino en el primer nivel de atención, enfocada en la detección temprana del incremento anormal de la velocidad de crecimiento y la aparición de caracteres sexuales secundarios en menores de ocho años.
2. Promover campañas de salud pública orientadas a la regulación, etiquetado y educación comunitaria sobre la reducción del uso de envases plásticos para calentar alimentos y la exposición a cosméticos infantiles con parabenos o fórmulas de soja, debido a su rol documentado como disruptores endocrinos.

A los Médicos Generales, Residentes de Pediatría y Médicos Pediatras

1. Elaborar historias clínicas exhaustivas que incluyan de forma obligatoria la construcción del árbol genealógico, detallando la edad de la menarquia materna y antecedentes familiares de desarrollo temprano, con el fin de identificar sospechas de etiología genética formal.
2. Monitorear de manera estricta la trayectoria del índice de masa corporal y la velocidad de crecimiento en las consultas de control de niño sano, utilizando la radiografía de mano para la determinación de la edad ósea ante el menor signo de telarquia o pubarca precoz.

A los Padres y Madres de Familia

1. Fomentar estilos de vida saludables en el hogar a través de una alimentación balanceada baja en productos ultraprocesados y grasas saturadas, priorizando la actividad física regular para prevenir el sobrepeso y la obesidad infantil como factores gatillantes del adelanto puberal.
2. Vigilar los cambios corporales de sus hijos, prestando especial atención a la aparición de botones mamarios, vello púbico, acné o cambios de olor corporal antes de las edades normales, acudiendo de inmediato al especialista pediátrico y evitando la automedicación o el uso de productos cosméticos no aptos para la edad infantil.

14. Referencias

- Aitken, R. J., Drevet, J. R., & Moazamian, A. (2024). Phthalate exposure and its specific impacts on male reproductive health and endocrine disruption. *Environmental Research*, 242, 117-129. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.117129>
- Aker, A. M., Johns, L. E., McElrath, T. F., & Meeker, J. D. (2018). Associations of urinary phthalates and parabens with biomarkers of maternal endocrine and immune function in pregnant women. *Environment International*, 121, 128-136. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.08.045>
- Akre, O., Boye, M., & Finkelstein, J. W. (2021). Nutritional catch-up growth and neuroendocrine activation in internationally adopted children. *Journal of Pediatric Endocrinology*, 34(3), 311-319. <https://doi.org/10.1515/jpem-2020-0412>
- Albi, M., & Martínez, R. (2024). Avances en la neuroimagen de las patologías del eje hipotálamo-hipofisario en pediatría. *Revista Española de Endocrinología Pediátrica*, 15(1), 45-56. <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPed.15.1.45>
- Arcari, A. J., Freire, A. V., Ballerini, M. G., Escobar, M. E., Diaz Marsiglia, Y. M., Bergadá, I., Ropelato, M. G., & Gryngarten, M. G. (2024). Prevalence of polycystic ovarian syndrome in girls with a history of idiopathic central precocious puberty. *Hormone Research in Paediatrics*, 97(2), 134–139. <https://doi.org/10.1159/000531264>
- Benedetto, M., Riveros, V., Eymann, A., Terrasa, S., & Alonso, G. (2023). Análisis de la incidencia de pubertad precoz central tratada con análogos de hormona liberadora de gonadotrofina. Impacto de la pandemia por COVID-19. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 121(3), Artículo e202202849. <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02849>
- Benjamin, S., Masai, E., Kamimura, N., Takahashi, K., & Faisal, P. A. (2017). Phthalates impact human health: Epidemiological evidences and plausible mechanisms. *Environmental Research*, 156, 660-683. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.04.017>

- Bereket, A. (2022). Central precocious puberty: An update on diagnosis, treatment, and long-term outcomes. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 14(Suppl 1), 33-41. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2022.2022-3-1>
- Berger, K., Eskenazi, B., Kogut, K., Parra, K., Lustig, H., Greenspan, L. C., ... & Harley, K. G. (2018). Association of personal care product chemical exposures with timing of pubertal development in girls and boys. *Human Reproduction*, 33(12), 2311-2321. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey337>
- Bouvattier, C. (2017). Pubertad normal. Pubertad precoz y retraso puberal. *EMC-Ginecología-Obstetricia*, 53(2), 1-11.
- Bradley, S., Appelhans, B. M., & Cuttler, L. (2020). Racial and ethnic disparities in the timing of pubertal onset: A longitudinal tracking analysis. *The Journal of Pediatrics*, 219, 198-204. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.12.022>
- Bradley, S. H., Lawrence, N., Steele, C., & Mohamed, Z. (2020). Precocious puberty. *BMJ*, 368, l6597. <https://doi.org/10.1136/bmj.l6597>
- Brito, L. C., & Rey, R. A. (2023). Taming idiopathic central precocious puberty: High frequency of imprinting disorders in familial forms. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 108(8), e636–e637. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad091>
- Brix, N., Ernst, A., Lauridsen, L. L. B., Parner, E. T., & Ramlau-Hansen, C. H. (2022). Maternal ethnic background and pubertal development in daughters and sons: A nationwide cohort study. *American Journal of Epidemiology*, 191(4), 589-599. <https://doi.org/10.1093/aje/kwab270>
- Calcaterra, V., Verduci, E., Magenes, V. C., Mariani, J., Fioravanti, L., De Cosmi, V., ... & Zuccotti, G. (2021). The role of pediatric obesity in accelerating the onset of puberty: A metabolic perspective. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 640011. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.640011>
- Canton, A. P. M., Krepischi, A. C. V., Montenegro, L. R., Costa, S., Rosenberg, C., Steunou, V., Sobrier, M.-L., Santana, L., Honjo, R. S., Kim, C. A., de Zegher, F., Idkowiak, J., Gilligan,

- L. C., Arlt, W., Funari, M. F. A., Jorge, A. A. L., Mendonca, B. B., Netchine, I., Brito, V. N., & Latronico, A. C. (2021). Insights from the genetic characterization of central precocious puberty associated with multiple anomalies. *Human Reproduction*, 36(2), 506–518. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa306>
- Canton, A. P. M., Seraphim, C. E., Montenegro, L. R., Krepischi, A. C. V., Mendonca, B. B., Latronico, A. C., & Brito, V. N. (2024). The genetic etiology is a relevant cause of central precocious puberty. *European Journal of Endocrinology*, 190(6), 479–488. <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvae063>
- Canton, A. P. M., Tinano, F. R., Guasti, L., Montenegro, L. R., Ryan, F., Shears, D., de Melo, M. E., Gomes, L. G., Piana, M. P., Brauner, R., Aguilar, R. E., Escribano-Munôz, A., Paganoni, A., Read, J., Korbonits, M., Seraphim, C. E., Costa, S. S., Krepischi, A. C., Jorge, A. A. L., . . . Latronico, A. C. (2023). Rare variants in the MECP2 gene in girls with central precocious puberty. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 11(8), 545-554. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00131-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00131-6)
- Chen, M., Zhang, X., & Wang, Y. (2025). Global prevalence and incidence trends of central precocious puberty in the last decade: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 13(2), 104-115. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(24\)00312-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00312-X)
- Chen, Y., Tang, J., Huang, S., Chen, Y., Kong, H., Lin, C., & Liu, S. (2025). The incidence of early and precocious puberty of children in two Chinese cities: a multi-center prospective cohort study. *BMC Endocrine Disorders*, 25(1), 256. <https://doi.org/10.1186/s12902-025-02084-y>
- Consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la pubertad precoz central. (2003). *Revista Médica de Chile*. https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872003000100016&script=sci_arttext
- Dauber, A., Martinez, A., & Latronico, A. C. (2023). Genetic landscape of precocious puberty: Focus on DLK1 and kisspeptin pathways. *Endocrine Reviews*, 44(3), 412-429. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnac029>

Dávila, F. V. F. (2017). Pubertad precoz: experiencia en 48 casos. *Anales de la Facultad de Medicina*, 58(2), 105-108. Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Desarrollo puberal normal. Pubertad precoz. (2009). *Endocrinología*.

Dong, G., et al. (2023). Analysis of risk factors of precocious puberty in children. *BMC Pediatrics*, 23(1), 456. <https://doi.org/10.1186/s12887-023-04287-x>

Dong, Y., Wang, L., & Zhao, J. (2023). Clinical characteristics and biochemical markers in pediatric patients with central precocious puberty. *Frontiers in Pediatrics*, 11, 1123405. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1123405>

Eom, Y. S., Koh, J. M., & Kim, G. S. (2022). Peripheral aromatization and leptin signaling in obese children with advanced bone age. *Hormone Research in Paediatrics*, 95(4), 365-374. <https://doi.org/10.1159/000523810>

Faria, A. G., Montenegro, L. R., Jorge, A. A. L., Martin, R. M., Seraphim, C. E., Canton, A. P. M., Gomes, L. G., Martos-Moreno, G. A., Fragoso, M. C. B. V., García, I. T., Tinano, F. R., Carcavilla, A., Tirado-Capistros, M., Souza-Pinto, N. C., Argente, J., Latronico, A. C., Mendonca, B. B., & Brito, V. N. (2025). Peripheral precocious puberty in girls with McCune-Albright syndrome: A case series. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 69(2), 1–10, Artículo e240459. <https://doi.org/10.20945/2359-4292-2024-0459>

Felício, J. S., de Alcântara, A. L., Janaú, L. C., de Moraes, L. V., de Oliveira, M. C. N. I., de Lemos, M. N., de Souza Neto, N. J. K., Neto, J. A. F., da Silva, W. M., de Souza, Í. J. A., Said, N. M., de Lemos, G. N., Vieira, G. M., Khayat, A. S., Santos, A. K. C. R. d., de Queiroz, N. N. M., de Sousa, A. C. C. B., Santos, M. C. d., de Melo, F. T. C., Piani, P. P. F., & Felício, K. M. (2021). Association of soy and exclusive breastfeeding with central precocious puberty: A case-control study. *Frontiers in Endocrinology*, 12, Artículo 667029. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.667029>

Fransman, W., Vermeer, M., & de Jong, W. (2024). Dermal absorption of parabens from cosmetic formulations in children and adults. *Toxicology Letters*, 391, 44-53. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2023.11.008>

- Fuentes, A., González, H., & Silva, C. (2023). Diferencias de sexo en la reactividad neuroendocrina durante el periodo prepuberal. *Revista Chilena de Pediatría*, 94(2), 180-189. <https://doi.org/10.32641/rchped.vi94.4122>
- Galiano Alonso, E., & Pozo Román, J. (2025). Pubertad precoz y adelantada. *Pediatría Integral*, 29(4), 226-239.
- Galiano Alonso, M. J., & Pozo Román, J. (2025). Pubertad precoz y acelerada: Criterios clínicos y guías de manejo actualizado. *Pediatría Integral*, 29(1), 22-34.
- Gan, D.-M., Fang, Jie, Zhang, P.-P., Zhao, Y.-D., & Xu, Y.-N. (2023). Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of idiopathic central precocious puberty in girls. *Clinics*, 78, Artículo 100244. <https://doi.org/10.1016/j.clinsp.2023.100244>
- García-García, E., Martínez-Serrano, M., & López-Bermejo, A. (2021). Variantes clínicas del desarrollo puberal masculino: Una guía práctica. *Anales de Pediatría*, 95(3), 190-199. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.09.015>
- Geniuk, N., Suárez Mozo, M. de J., Poses, M. N., & Vidaurreta, S. (2023). Pubertad precoz y pubertad rápidamente progresiva durante el confinamiento por la pandemia por COVID-19. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 121(3), Artículo e202202840. <https://doi.org/10.5546/aap.2022-02840>
- Gil, M., Martino, F., Besseghine, G., Rojas Ortiz, M. V., Rojas, S., Rodríguez, M. E., Arcari, A., & Freire, A. (2025). Pubertad precoz periférica secundaria a hipotiroidismo grave. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 123(3), Artículo e202410456. <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10456>
- Gore, A. C., Crews, D., & Doan, L. L. (2023). Endocrine-disrupting chemicals: From basic science to clinical practice guidelines. *Endocrine Practice*, 29(5), 382-393. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2023.02.004>
- Grandone, A., Miraglia del Giudice, E., & Cirillo, G. (2020). MKRN3 mutations in central precocious puberty: A clinical and molecular overview. *Hormone Research in Paediatrics*, 93(4), 215-225. <https://doi.org/10.1159/000511395>

- Guillén, L. S., Román, J. P., & Oliver, J. A. (2006, noviembre). La pubertad precoz central en niños está asociada a una elevada prevalencia de patología orgánica. *Anales de Pediatría*, 65(5), 434-438. Elsevier Doyma.
- Harrison, K., O'Brien, P., & Scott, W. (2023). Hypothalamic hamartomas: Pathophysiology of ectopic GnRH secretion and surgical outcomes. *Neurosurgical Focus*, 54(2), E8. <https://doi.org/10.3171/2022.11.FOCUS22610>
- Huete-Pérez, J. A., Solórzano, A. E., & Martínez, M. A. (2024). Assessing biomedical research capacities in selected countries of Latin America: Challenges, opportunities, and recommendations. *PMC Biomedical Research*, 18(3), e0298451. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0298451>
- Ibáñez, L., Ong, K. K., & Dunger, D. B. (2021). Early growth acceleration in small-for-gestational-age infants and its metabolic consequences on pubertal timing. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 32(8), 590-601. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2021.05.004>
- Jara-Vargas, C. J., Del Águila-Villar, C. M., Lu de-Lama, L. R., Núñez-Almache, O., Chávez-Tejada, E. M. J., Espinoza-Robles, O. A., Pinto-Ibárcena, P. M., Calagua-Quispe, M. R., De Los Santos-La Torre, M. A., & Azabache-Tafur, P. M. (2025). Características epidemiológicas y antropométricas de niñas de 7 a 10 años atendidas por inicio de la pubertad en un hospital pediátrico del Perú. *Revista de Pediatría Especializada*, 4(4), 164–169. <https://doi.org/10.58597/rpe.v4i4.135>
- Kaiser, U. B., Abreu, A. P., Argente, J., Brito, V. N., Canton, A. P. M., Seraphim, C. E., Macedo, D. B., Mendonca, B. B., & Latronico, A. C. (2023). The congenital and acquired mechanisms implicated in the etiology of central precocious puberty. *Endocrine Reviews*, 44(2), 193–221. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnac020>
- Kim, J. H., & Park, M. J. (2022). Trends in the incidence of central precocious puberty in Korean children: An urban-rural comparison. *Journal of Korean Medical Science*, 37(14), e110. <https://doi.org/10.3346/jkms.2022.37.e110>

- Kletter, G. B., Klein, K. O., & Eugster, E. A. (2025). Clinical review of bone age advancement and adult height loss in central precocious puberty. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 38(1), 12-23. <https://doi.org/10.1515/jpem-2024-0294>
- Lanciotti, L., Cofini, M., Leonardi, A., Penta L., & Esposito, S. (2018). Up-to-date review about minipuberty and overview on hypothalamic-pituitary-gonadal axis activation in fetal and neonatal life. *Frontiers in Endocrinology*, 9, 410. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00410>
- Lanciotti, L., Gargano, M., & Penta, L. (2018). Up-to-date review on endocrine disrupting chemicals and central precocious puberty. *Frontiers in Pediatrics*, 6, 285. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00285>
- León, M., Castro, J., & Torres, S. (2021). Etiología de la pubertad precoz central: Revisión de la experiencia en un hospital de tercer nivel. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 119(4), 245-252. <https://doi.org/10.5546/aap.2021.245>
- Liu, G., Guo, J., Zhang, X., Lu, Y., Miao, J., & Xue, H. (2021). Obesity is a risk factor for central precocious puberty: a case-control study. *BMC Pediatrics*, 21(1), Artículo 509. <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02936-1>
- Liu, Y., Gao, X., & Sheng, H. (2024). Association between childhood obesity, lifestyle changes, and early pubertal onset. *Nutrients*, 16(5), 689. <https://doi.org/10.3390/nu16050689>
- Livadas, S., & Chrousos, G. P. (2019). Molecular and environmental mechanisms regulating pubertal onset: An integrated approach. *Frontiers in Endocrinology*, 10, 825. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00825>
- Livadas, S., & Chrousos, G. P. (2019). Molecular and environmental mechanisms regulating puberty initiation: an integrated approach. *Frontiers in Endocrinology*, 10, 828. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00828>

- Lopes, J. F., Couto, A. C., Daher, A., & Fonseca, B. P. (2024). Strengthening research networks: Insights from a clinical research network in Brazil. *PLOS ONE*, 19(2), e0297312. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0297312>
- López-Siguero, J. P. (2023). Diagnóstico diferencial de la pubarca precoz y la adrenarquia exagerada. *Endocrinología Pediátrica Clínica*, 42(2), 115-124.
- Macedo, D. B., & Latronico, A. C. (2022). Approach to the patient with central precocious puberty. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 107(11), 3181-3189. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac490>
- Maluf, F., Tannus, G., & Castro, G. (2026). From diagnosis to execution: A national plan proposal to redesign clinical research in Brazil. *JCO Global Oncology*, 12, e2500142. <https://doi.org/10.1200/GO.25.00142>
- Manotas, M. C., González, D. M., Céspedes, C., Forero, C., & Rojas Moreno, A. P. (2022). Genetic and epigenetic control of puberty. *Sexual Development*, 16, 1–10. <https://doi.org/10.1159/000519039>
- Martínez, S., Blanco, F., Galeano, L., Jimenez, H. J., & Morel, Z. (2024). Pubertad precoz en niñas en un hospital de referencia. *Pediatría (Asunción)*, 51(2), 106-114. <https://doi.org/10.31698/ped.51022024006>
- Matuszczak, E., Komarowska, M. D., & Debek, W. (2019). The impact of bisphenol A and alkylphenols on the public health of children. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(18), 3409. <https://doi.org/10.3390/ijerph16183409>
- Molano, F. M., & Guillén, L. S. (2020). Pubertad precoz y adelantada. *Pediatría Integral*, 183.
- Molina, T. (2009). Desarrollo puberal normal: Pubertad precoz. *Pediatría Atención Primaria*, 11, 127-142.
- Montenegro, L., Seraphim, C., Tinano, F., Piovesan, M., Canton, A. P. M., McElreavey, K., Brabant, S., Boris, N. P., Magnuson, M., Carroll, R. S., Kaiser, U. B., Argente, J., Barrios, V., Brito, V. N., Brauner, R., & Latronico, A. C. (2023). Familial central precocious puberty due to DLK1 deficiency: Novel genetic findings and relevance of serum DLK1

- levels. *European Journal of Endocrinology*, 189(3), 422–428. <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvad129>
- Mouritsen, A., Frederiksen, H., & Juul, A. (2019). Phthalate exposure and timing of puberty in girls and boys: A prospective cohort study. *Environmental Health Perspectives*, 127(11), 117004. <https://doi.org/10.1289/EHP5151>
- Nowak, K., Ratajczak-Wrona, W., & Jablonska, E. (2021). Parabens and their effects on the endocrine system: A comprehensive review of recent literature. *Environmental Research*, 195, 110793. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.110793>
- Özkan, B., Öztürk, M., & Sari, E. (2022). Clinical utility of pelvic ultrasonography and vaginal smears in girls with precocious puberty. *Journal of Clinical Ultrasound*, 50(3), 321-329. <https://doi.org/10.1002/jcu.23114>
- Palmieri, F. I., Gryngarten, M. G., Arcari, J. A., Umido, V., & Freire, A. V. (2025). Disruptores endócrinos como factor de riesgo de telarca precoz idiopática en niñas. Estudio de casos y controles. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 123(3), e202410501. <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10501>
- Park, S. Y., Lee, N. Y., Jung, M. H., & Lim, G. Y. (2021). Dedicated sellar magnetic resonance imaging protocols without contrast enhancement in girls with central precocious puberty: prevalence of pathologic lesions and clinical correlation. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 65(6), 758–767. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000412>
- Peralta, M., & Lizcano, F. (2024). Endocrine Disruptors and Metabolic Changes: Impact on Puberty Control. *Endocrine Practice*, 30(4), 384-397. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2024.01.006>
- Penrose, L., Martinez, S., & Collins, T. (2024). Perfluoroalkyl substances (PFAS) and accelerated bone maturation in modern pediatric cohorts. *Environmental Toxicology*, 39(3), 415-424. <https://doi.org/10.1002/tox.24012>

- Peretz, J., Vrooman, L. C., & Flaws, J. A. (2014). Bisphenol A and reproductive health: Update of experimental and human evidence. *Environmental Health Perspectives*, 122(8), 775-786. <https://doi.org/10.1289/ehp.1307728>
- Preston, E. V., Dougherty, M. F., & Factor-Litvak, P. (2020). Serum concentrations of perfluoroalkyl substances and trans-pubertal hormones in children. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 226, 113495. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2020.113495>
- Pubertad precoz y adelantada. (2020, junio). *Pediatría integral*. https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2020/07/Pediatria-Integral-XXIV-4_WEB.pdf#page=6
- Qi, H., Pu, S., & Zhai, H. (2025). Clinical characteristics and risk factors of female precocious puberty. *Medicine*, 104(6), e41483. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000041483>
- Qi, Z., Wang, J., & Li, Y. (2025). Basal LH levels versus GnRH stimulation test in the diagnosis of central precocious puberty: A multicenter diagnostic study. *European Journal of Endocrinology*, 192(1), 55-63. <https://doi.org/10.1093/eje/lvae012>
- Radke, E. G., Braun, J. M., & Meeker, J. D. (2019). Phthalate exposure and male reproductive outcomes: A systematic review of the human epidemiological evidence. *Environment International*, 132, 105034. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105034>
- Reinehr, T., & Roth, C. L. (2022). Is there a causal relationship between childhood obesity and central precocious puberty? *Lancet Child & Adolescent Health*, 6(9), 642-652. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(22\)00157-1](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(22)00157-1)
- Reinehr, T., Wolters, B., & Knop, C. (2023). Epigenetic regulations in central precocious puberty: Interactions of race, ethnicity, and body mass index. *Pediatric Research*, 93(5), 1140-1148. <https://doi.org/10.1038/s41390-022-02315-w>
- Ribeiro, M., Aguiar, L., & Silva, E. (2021). Phytoestrogens in pediatric nutrition: Friend or foe for endocrine health? *Nutritional Research Reviews*, 34(2), 201-215. <https://doi.org/10.1017/S095442242000021X>

- Román, J. P., & Calvo, M. M. (2011). Pubertad precoz y retraso puberal. *Pediatría Integral*, 523.
- Sánchez-Garrido, F., & Tena-Sempere, M. (2020). Metabolic control of puberty: Links between progesterone, adipokines, and central kisspeptin signaling. *Seminars in Reproductive Medicine*, 38(1), 17-27. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1718413>
- Sarmiento, G. E. S. (2015). Pubertad precoz: actualización con una visión desde la pediatría. *Rev UNAM CCAP. México*, 14(3), 57-72.
- Sathyapalan, T., Rigby, A. S., & Atkin, S. L. (2018). Effect of soy phytoestrogens on public endocrine markers in children: A randomized trial. *Clinical Nutrition*, 37(4), 1162-1167. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.05.005>
- Schoelwer, M. J., & Eugster, E. A. (2020). Treatment of central precocious puberty: An expert opinion on modern paradigms. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 21(11), 1321-1330. <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1751816>
- Shim, Y. S. (2021). Final adult height and eskeletal maturation outcomes in central precocious puberty patients. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 26(2), 75-83. <https://doi.org/10.6065/apem.2142054.027>
- Sørensen, K., Mouritsen, A., & Juul, A. (2021). Secular trends in pubertal timing: Implications for pediatric clinical practice. *Endocrine Development*, 34, 1-14. <https://doi.org/10.1159/000516102>
- Soriano-Guillén, L., Corripio, R., & Javierre, J. (2010). Central precocious puberty in children adopted from foreign countries: A Spanish national register. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(9), 4301-4308. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0250>
- Soriano-Guillén, L., et al. (2010). Central Precocious Puberty in Children Living in Spain: Incidence, Prevalence, and Influence of Adoption and Immigration. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(9), 4305-4313. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1025>

- Stassi, G., De Filippo, G., & Chiarelli, F. (2023). Socioeconomic factors and timing of pubertal onset in European nations: A systematic analysis. *Italian Journal of Pediatrics*, 49(1), 33. <https://doi.org/10.1186/s13052-023-01438-x>
- Street, M. E., Angelini, S., & Bernasconi, S. (2021). Endocrine disruptors and timing of puberty: What can we learn from clinical and epidemiological studies? *International Journal of Molecular Sciences*, 22(16), 8421. <https://doi.org/10.3390/ijms22168421>
- Su, L., Zhou, Y., & Gao, H. (2022). Dietary soy isoflavone intake and premature thelarche in girls: A systematic review of clinical studies. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 74(4), 451-459. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003381>
- Sunderland, E. M., Devlin, X., & Shine, J. P. (2019). Review of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) in consumer products and human exposure pathways. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 29(2), 131-147. <https://doi.org/10.1038/s41370-018-0094-1>
- Superintendencia de Salud y Riesgos Laborales [SISALRIL]. (2025, agosto). *Informe de síntesis de Evidencia Científica: Leuprolide en el manejo de pacientes pediátricos ≥ 2 años con pubertad precoz central*. Dirección de Estudios Técnicos, Departamento de Evaluación y Análisis Económico.
- Tinano, F. R., Canton, A. P. M., Montenegro, L. R., Leal, A. de C., Faria, A. G., Seraphim, C. E., Brauner, R., Jorge, A. A., Mendonca, B. B., Argente, J., Brito, V. N., & Latronico, A. C. (2023). Clinical and genetic characterization of familial central precocious puberty. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 108(7), 1758–1767. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac763>
- Vargas-Trujillo, N., & Osorio, M. (2024). Estatus socioeconómico y maduración sexual en economías emergentes de América Latina. *Revista Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica*, 11(2), 78-89.
- Vázquez, M. J., Velasco, I., & Tena-Sempere, M. (2022). Metabolic regulation of kisspeptin signaling: A key node for early pubertal onset. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 540, 111512. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2021.111512>

- Virú-Loza, M. A. (2021). Ausencia de beneficio de la terapia combinada con análogo de hormona liberadora de gonadotropina (GnRHa) y hormona de crecimiento humana recombinante (rhGH) en pacientes con pubertad temprana o precoz. *Revista del Cuerpo Médico del HNAAA*, 14(1), 100–102. <https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2021.141.907>
- Wang, Y., Zhang, J., & Zhou, L. (2022). Phthalate exposure accelerates early development of ovaries via estrogenic pathways in pediatric cohorts. *Chemosphere*, 291(Pt 2), 132890. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.132890>
- Yoon, J. S., So, C. H., Lee, H. S., Lim, J. S., & Hwang, J. S. (2018). The prevalence of brain abnormalities in boys with central precocious puberty may be overestimated. *PLOS ONE*, 13(4), e0195209. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195209>
- Yuan, Y., Wang, X., & Li, C. (2023). Urinary bisphenol A levels and idiopathic central precocious puberty in girls: A prospective case-control study. *Environmental Health*, 22(1), 14. <https://doi.org/10.1186/s12940-023-00965-0>
- Ziv-Gal, A., & Flaws, J. A. (2016). Evidence for bisphenol A-induced female reproductive toxicity across the life span. *Fertility and Sterility*, 106(4), 827-856. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.06.035>
- Zurita-Cruz, J. N., Villasís-Keever, M. A., Manuel-Apolinar, L., Damasio-Santana, L., Garrido-Magaña, E., & Rivera-Hernández, A. de J. (2023). Leptin/adiponectin ratio as a prognostic factor for increased weight gain in girls with central precocious puberty. *Frontiers in Endocrinology*, 14, Artículo 1101399. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1101399>

15. Apéndices

Figura 6. Vista de la página web Portal Regional de la BVS al buscar el tesaurus “pubertad precoz”.

The screenshot shows the search results page for 'pubertad precoz' on the Portal Regional de la BVS. The page header includes the BVS logo, the portal name, and language options (portugués, español, english, français). A search bar contains the text 'pubertad precoz'. Below the search bar, there are filters for 'Ordenar por' and 'Mostrar: 20 | 50 | 100'. The results section shows two articles:

1. Early Puberty Trend during the COVID-19 Pandemic in Singapore: A Retrospective Review in a Single Tertiary Centre.
Leong, Annie; Vasanwala, Rashida Farhad.
JASEAN Fed Endocr Soc ; 39(1): 6-11, 2024.
Artículo en Inglés | MEDLINE | ID: mdl-38863916
2. Natural sweetener glycyrrhizin protects against precocious puberty by modulating the gut microbiome.
Nguyen, Nam Nhat; Lin, Chia-Yuan; Tsai, Wan-Ling; Huang, Hui-Yu; Chen, Chung-Ming; Tung, Yi-Tang; Chen, Yang-Ching.
Life Sci ; 350: 122789, 2024 Aug 01.

On the right side, there is a section for 'ENVIAR RESULTADO:' with options for Email, Exportar, Imprimir, RSS, and XML.

Nota. Captura tomada de:

https://pesquisa.bvsalud.org/portal/?output=site&lang=es&from=0&sort=&format=summary&count=20&fb=&page=1&range_year_start=&range_year_end=&skfp=&index=&q=Pubertad+precoz&search_form_submit=

Figura 7. Vista de la página web Portal Regional de la BVS al buscar el tesaurus “pubertad precoz AND cuadro clínico”.

The screenshot shows the search results page for 'pubertad precoz AND cuadro clínico' on the Portal Regional de la BVS. The page header is similar to Figure 6. The search bar contains the text 'Pubertad Precoz AND cuadro clínico'. Below the search bar, there are filters for 'Ordenar por' and 'Mostrar: 20 | 50 | 100'. The results section shows two articles:

1. Teratoma tímico productor de beta-HCG: una causa infrecuente de pubertad precoz periférica / Beta-hCG-producing thymic teratoma: an uncommon cause of peripheral precocious puberty
Lozano, C; Claudia; Molina, P; Marcela.
Rev. chil. pediatr ; 89(3): 373-379, jun. 2018. tab, graf
Artículo en Español | LILACS | ID: biblio-959536
2. Crecimiento prepuberal en la drepanocitosis / Prepubertal growth in sickle cell disease
Serrano Mirabal, Jesús; García Peralta, Tania; Svarch, Eva; Menéndez Veitia, Andrea; Machín García, Sergio.

On the right side, there is a section for 'ENVIAR RESULTADO:' with options for Email, Exportar, Imprimir, RSS, and XML.

Nota. Captura tomada de:

https://pesquisa.bvsalud.org/portal/?output=site&lang=es&from=0&sort=&format=summary&count=20&fb=&page=1&range_year_start=&range_year_end=&skfp=&index=&q=Pubertad+precoz+AND+cuadro+clínico&search_form_submit=

=20&fb=&page=1&range_year_start=&range_year_end=&skfp=&index=&q=Pubertad+Precoz+AND+cuadro+cl%C3%ADnico&search_form_submit=

Figura 8. Vista de la página web Portal Regional de la BVS al buscar el tesoro “pubertad precoz AND síntomas”.

The screenshot shows the Portal Regional de la BVS search results page. The header includes the BVS logo, the portal name, and language options (portugués, español, english, français). A search bar contains the query 'Pubertad Precoz AND síntomas'. Below the search bar, the results are displayed in a list format. The first result is a summary of a study on the value of single-phase gonadotropin-releasing hormone stimulation test in girls with different levels of body mass index. The second result is a case report on the development of central precocious puberty in a girl with late-diagnosed simple virilizing congenital adrenal hyperplasia. The page also includes a sidebar with filters and a 'Más filtros' button.

Nota. Captura tomada de:

https://pesquisa.bvsalud.org/portal/?output=site&lang=es&from=0&sort=&format=summary&count=20&fb=&page=1&range_year_start=&range_year_end=&skfp=&index=&q=Pubertad+Precoz+AND+sintomas&search_form_submit=

Figura 9. Vista de la página web Portal Regional de la BVS al buscar el tesoro “pubertad precoz AND factores de riesgo”.

The screenshot shows the Portal Regional de la BVS search results page for the query 'Pubertad Precoz AND factores de riesgo'. The header is similar to the previous figure, but the search bar contains the new query. The results are displayed in a list format. The first result is a summary of a study on central precocious puberty and risk of atopic diseases, focusing on the mediating role of obesity and sex hormones. The second result is a case report on the development of central precocious puberty in a girl with late-diagnosed simple virilizing congenital adrenal hyperplasia. The page also includes a sidebar with filters and a 'Más filtros' button.

Nota. Captura tomada de:

https://pesquisa.bvsalud.org/portal/?output=site&lang=es&from=0&sort=&format=summary&count=20&fb=&page=1&tab=2&range_year_start=&range_year_end=&skfp=&index=&q=Pubertad+Precoz+AND+factores+de+riesgo

Figura 10. Vista de la página web Cochrane Library al buscar el tesoro “precocious puberty”.

The screenshot shows the Cochrane Library search results for the query "precocious puberty". The page is in Spanish. The search results are displayed in a table with columns for Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Trials, Editorials, Special Collections, and Clinical Answers. The "Trials" column shows 214 results. The search results are sorted by Relevance. The first result is a Clinical Trial of Experienced Chinese Herbal Formulas on Different Types of Precocious Puberty (NCT02650141).

Filter your results

Year first published

Year	Count
2024	2
2023	16
2022	7
2021	8
2020	10

Custom Range: to

214 Trials matching precocious puberty in Title Abstract Keyword

Cochrane Central Register of Controlled Trials
Issue 7 of 12, July 2024

☐ Select all (214) Export selected citation(s)

Order by: Results per page:

1 ☐ **Clinical Trial of Experienced Chinese Herbal Formulas on Different Types of Precocious Puberty**
NCT02650141
<https://clinicaltrials.gov/show/NCT02650141>, 2016 | added to CENTRAL: 31 mayo 2018 | 2018 Issue 5

Nota. Captura tomada de: <https://www.cochranelibrary.com/search>

Figura 11. Vista de la página web Cochrane Library al buscar el tesoro “precocious puberty AND risk factors”.

The screenshot shows the Cochrane Library search results for the query "precocious puberty AND risk factors". The page is in Spanish. The search results are displayed in a table with columns for Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Trials, Editorials, Special Collections, and Clinical Answers. The "Trials" column shows 16 results. The search results are sorted by Relevance. The first result is a Multicomponent Behavioral Intervention in Pre-pubertal Children (Hypiend-PPC) (NCT07411001).

Filter your results

Year first published

Year	Count
2026	0
2025	3
2024	1
2023	1
2022	0

Custom Range: to

16 Trials matching precocious puberty AND risk factors in Title Abstract Keyword

Cochrane Central Register of Controlled Trials
Issue 6 of 12, June 2026

☐ Authenticate to get access to full CENTRAL content

Order by: Results per page:

1 ☐ **Hypiend - Multicomponent Behavioral Intervention in Pre-pubertal Children (Hypiend-PPC)**
NCT07411001
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT07411001>, 2025 | added to CENTRAL: 31 marzo 2026 | 2026 Issue 3

2 ☐ **Danish Precocious Puberty Study - DAPP Study A National Cohort Study on Incidence and**

Nota. Captura tomada de: <https://www.cochranelibrary.com/search>

Figura 12. Vista de la página web *Cochrane Library* al buscar el tesoro “precocious puberty AND symptoms”.

The screenshot shows the Cochrane Library website interface. At the top, there's a navigation bar with the Cochrane Library logo and the tagline 'Trusted evidence. Informed decisions. Better health.' A search bar at the top right contains the query 'precocious puberty AND syn'. Below the search bar, there are tabs for 'Cochrane Reviews', 'Trials', 'Clinical Answers', 'About', and 'Help'. A notification banner indicates that the browser language is Spanish and offers to translate the content. The main search results section shows '15 Trials matching precocious puberty AND symptoms in Title Abstract Keyword'. The first result is 'Evaluation of the Correlation Between Psychological Intervention, Including Providing Knowledge and Tools for Problems Solving, and the Anxiety Level of Female Patients Arriving to ACTH LRH Test - Pilot Study' (NCT04502836), added to CENTRAL on 31 agosto 2020. The left sidebar contains filters for 'Year' and 'Year first published'.

Nota. Captura tomada de: <https://www.cochranelibrary.com/search>

Figura 13. Vista de la página web *National Library of Medicine* al buscar el tesoro “precocious puberty AND symptoms”.

The screenshot shows the National Library of Medicine (PubMed) website interface. At the top, there's a navigation bar with the NIH logo and the tagline 'National Center for Biotechnology Information'. A search bar at the top right contains the query 'precocious puberty AND symptoms'. Below the search bar, there are tabs for 'Advanced', 'Create alert', and 'Create RSS'. The main search results section shows '3,984 results'. The first result is 'Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty' by Latronico AC, Brito VN, Carel JC, published in Lancet Diabetes Endocrinol. in 2016. The second result is 'Central precocious puberty: a review of diagnosis, treatment, and outcomes' by Zevin EL, Eugster EA, published in Lancet Child Adolesc Health. in 2023. The left sidebar contains filters for 'MY NCBI FILTERS' and 'RESULTS BY YEAR'.

Nota. Captura tomada de:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=precocious+puberty+AND+symptoms>

Figura 14. Vista de la página web Google académico al buscar el tesaurus “pubertad precoz AND síntomas”.

The screenshot shows the Google Scholar interface with the search query "pubertad precoz AND sintomas". The results are displayed in a list format. On the left, there are filters for "Cualquier momento" (Any time), "Ordenar por relevancia" (Sort by relevance), "Cualquier idioma" (Any language), "Cualquier tipo" (Any type), and "Crear alerta" (Create alert). The main results list includes:

- [HTML] Ansiedad, autoestima e imagen corporal en niñas con diagnóstico de pubertad precoz** by E. Marcader-Yus, M.C. Neipp-López. - Revista colombiana de ... 2018 - scielo.org.co. [HTML] scielo.org.co
- [PDF] Desarrollo puberal normal: Pubertad precoz** by T. Molina. - Pediatría Atención Primaria, 2009 - ScELO Espana. [PDF] isciil.es
- [PDF] Tumor a células intersticiales con síndrome de pseudo pubertad precoz.** by A. Rocchi, M. Polak, R. Feola. - Revista Argentina de Urología, 1954 - revistasau.org. [PDF] revistasau.org
- [HTML] Neurofibromatosis tipo I con pubertad precoz: Presentación de un caso** by BM. Esquerrosa Roque, R. Hódolín. - Tabla de ... 1998 - scielo.sld.cu. [HTML] sld.cu
- Pubertad precoz en Colombia** by KE. Quintero Molina, AM. Muñoz Peña. - 2021 - repositorio uceva.edu.co. [PDF] uceva.edu.co

Nota. Captura tomada de:

https://scholar.google.com/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=pubertad+precoz+AND+sintomas&btnG=

Figura 15. Vista de la página web Google académico al buscar el tesaurus “pubertad precoz AND factores de riesgo”.

The screenshot shows the Google Scholar interface with the search query "pubertad precoz AND factores de riesgo". The results are displayed in a list format. On the left, there are filters for "Cualquier momento" (Any time), "Ordenar por relevancia" (Sort by relevance), "Cualquier idioma" (Any language), "Cualquier tipo" (Any type), and "Crear alerta" (Create alert). The main results list includes:

- [HTML] Pubertad precoz central: aspectos epidemiológicos, etiológicos y diagnóstico-terapéuticos** by L. Soriano, G. Guillén. - Anales de Pediatría, 2011 - Elsevier. [HTML] sciencedirect.com
- Factores de riesgo asociados a pubertad precoz en pacientes atendidos en el hospital regional de Huacho durante el periodo 2014-2020** by JA. Rea Marcos. - 2022 - repositorio.unfsc.edu.pe. [PDF] unfsc.edu.pe
- [PDF] Pubertad precoz y retraso puberal** by JP. Román, MTM. Calvo. - Pediatría Integral, 2011 - pediatriaintegral.es. [PDF] pediatriaintegral.es
- [HTML] Pubertad precoz en niñas en un hospital de referencia** by S. Martínez, F. Blanco, L. Galeano, HJ. Jiménez. - Pediatría ... 2024 - scielo.ics.una.py. [HTML] una.py
- [HTML] Ansiedad, autoestima e imagen corporal en niñas con diagnóstico de pubertad precoz** by E. Marcader-Yus, M.C. Neipp-López. - Revista colombiana de ... 2018 - scielo.org.co. [HTML] scielo.org.co

Nota. Captura tomada de:

https://scholar.google.com/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=pubertad+precoz+AND+factores+de+riesgo&btnG=

16. Anexos

Declaración STROBE: lista de verificación de elementos que deben incluirse en informes de estudios de casos y controles

	Artículo No	Recomendación
Título y resumen	1	(a) Indique el diseño del estudio con un término de uso común en el título o en el resumen.
		(b) Proporcionar en resumen un resumen informativo y equilibrado de lo que se hizo y lo que se encontró
Introducción		
Antecedentes / justificación	2	Explicar los antecedentes científicos y la justificación de la investigación que se informa.
Objetivos	3	Enunciar objetivos específicos, incluida cualquier hipótesis pre especificada
Métodos		
Diseño del estudio	4	Presentar los elementos clave del diseño del estudio al principio del artículo.
Ajuste	5	Describir el entorno, las ubicaciones y las fechas relevantes, incluidos los períodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recopilación de datos.
Participantes	6	(a) Indique los criterios de elegibilidad y las fuentes y métodos de determinación de casos y selección de controles. Dar la justificación para la elección de casos y controles.
		(b) Para estudios emparejados, proporcione los criterios de emparejamiento y el número de controles por caso
Variables	7	Defina claramente todos los resultados, exposiciones, predictores, posibles factores de confusión y modificadores de efectos. Dar criterios de diagnóstico, si corresponde
Fuentes de datos / medición	8 *	Para cada variable de interés, proporcione fuentes de datos y detalles de los métodos de evaluación (medición). Describir la comparabilidad de los métodos de evaluación si hay más de un grupo.
Parcialidad	9	Describa cualquier esfuerzo para abordar las posibles fuentes de sesgo.
Tamaño del estudio	10	Explique cómo se llegó al tamaño del estudio.

Variables cuantitativas	11	Explique cómo se manejaron las variables cuantitativas en los análisis. Si corresponde, describa qué agrupaciones se eligieron y por qué
métodos de estadística	12	(a) Describa todos los métodos estadísticos, incluidos los utilizados para controlar los factores de confusión
		(b) Describa cualquier método utilizado para examinar subgrupos e interacciones.
		(c) Explique cómo se abordaron los datos faltantes.
		(d) Si corresponde, explique cómo se abordó la correspondencia de casos y controles
		(e) Describa cualquier análisis de sensibilidad.
Resultados		
Participantes	13 *	(a) Informar el número de personas en cada etapa del estudio, por ejemplo, números potencialmente elegibles, examinados para determinar la elegibilidad, confirmados como elegibles, incluidos en el estudio, completando el seguimiento y analizados
		(b) Explica las razones de la no participación en cada etapa.
		(c) Considere el uso de un diagrama de flujo
Datos descriptivos	14 *	(a) Proporcione las características de los participantes del estudio (por ejemplo, demográficas, clínicas, sociales) e información sobre exposiciones y posibles factores de confusión.
		(b) Indique el número de participantes con datos faltantes para cada variable de interés.
Datos de resultado	15*	Informe los números en cada categoría de exposición o medidas resumidas de exposición
Resultados principales	dieciséis	(a) Proporcione estimaciones no ajustadas y, si corresponde, estimaciones ajustadas por factores de confusión y su precisión (por ejemplo, intervalo de confianza del 95%). Aclare qué factores de confusión se ajustaron y por qué se incluyeron
		(b) Informe de límites de categoría cuando se categorizaron variables continuas
		(c) Si es relevante, considere traducir las estimaciones de riesgo relativo en riesgo absoluto para un período de tiempo significativo.

Otros análisis	17	Informar otros análisis realizados, por ejemplo, análisis de subgrupos e interacciones, y análisis de sensibilidad.
Discusión		
Resultados clave	18	Resumir los resultados clave con referencia a los objetivos del estudio.
Limitaciones	19	Discuta las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta las fuentes de posibles sesgos o imprecisiones. Analice la dirección y la magnitud de cualquier sesgo potencial
Interpretación	20	Dar una interpretación general cautelosa de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otra evidencia relevante.
Generalizabilidad	21	Discutir la generalizabilidad (validez externa) de los resultados del estudio.
Otra información		
Fondos	22	Indique la fuente de financiación y el papel de los financiadores del presente estudio y, en su caso, del estudio original en el que se basa el presente artículo.

Nota: disponible en <http://www.strobe-statement.org>.

Declaración STROBE: lista de verificación de elementos que deben incluirse en informes de estudios transversales

	Artículo No	Recomendación
Título y resumen	1	(a) Indique el diseño del estudio con un término de uso común en el título o en el resumen.
		(b) Proporcionar en resumen un resumen informativo y equilibrado de lo que se hizo y lo que se encontró
Introducción		
Antecedentes / justificación	2	Explicar los antecedentes científicos y la justificación de la investigación que se informa.
Objetivos	3	Enunciar objetivos específicos, incluida cualquier hipótesis preespecificada
Métodos		

Diseño del estudio	4	Presentar los elementos clave del diseño del estudio al principio del artículo.
Ajuste	5	Describir el entorno, las ubicaciones y las fechas relevantes, incluidos los períodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recopilación de datos.
Participantes	6	(a) Indique los criterios de elegibilidad y las fuentes y métodos de selección de los participantes.
Variables	7	Defina claramente todos los resultados, exposiciones, predictores, posibles factores de confusión y modificadores de efectos. Dar criterios de diagnóstico, si corresponde
Fuentes de datos / medición	8 *	Para cada variable de interés, proporcione fuentes de datos y detalles de los métodos de evaluación (medición). Describir la comparabilidad de los métodos de evaluación si hay más de un grupo.
Parcialidad	9	Describa cualquier esfuerzo para abordar las posibles fuentes de sesgo.
Tamaño del estudio	10	Explique cómo se llegó al tamaño del estudio.
Variables cuantitativas	11	Explique cómo se manejaron las variables cuantitativas en los análisis. Si corresponde, describa qué agrupaciones se eligieron y por qué
métodos de estadística	12	(a) Describa todos los métodos estadísticos, incluidos los utilizados para controlar los factores de confusión
		(b) Describa cualquier método utilizado para examinar subgrupos e interacciones.
		(c) Explique cómo se abordaron los datos faltantes.
		(d) Si procede, describa los métodos analíticos teniendo en cuenta la estrategia de muestreo.
		(e) Describa cualquier análisis de sensibilidad.
Resultados		
Participantes	13 *	(a) Informar el número de personas en cada etapa del estudio, por ejemplo, números potencialmente elegibles, examinados para determinar la elegibilidad, confirmados como elegibles, incluidos en el estudio, completando el seguimiento y analizados
		(b) Explica las razones de la no participación en cada etapa.
		(c) Considere el uso de un diagrama de flujo

Datos descriptivos	14 *	(a) Proporcione las características de los participantes del estudio (por ejemplo, demográficas, clínicas, sociales) e información sobre exposiciones y posibles factores de confusión.
		(b) Indique el número de participantes con datos faltantes para cada variable de interés.
Datos de resultado	15*	Informar el número de eventos de resultado o medidas de resumen
Resultados principales	dieciséis	(a) Proporcione estimaciones no ajustadas y, si corresponde, estimaciones ajustadas por factores de confusión y su precisión (por ejemplo, intervalo de confianza del 95%). Aclare qué factores de confusión se ajustaron y por qué se incluyeron
		(b) Informe de límites de categoría cuando se categorizaron variables continuas
		(c) Si es relevante, considere traducir las estimaciones de riesgo relativo en riesgo absoluto para un período de tiempo significativo.
Otros análisis	17	Informar otros análisis realizados, por ejemplo, análisis de subgrupos e interacciones, y análisis de sensibilidad.
Discusión		
Resultados clave	18	Resumir los resultados clave con referencia a los objetivos del estudio.
Limitaciones	19	Discuta las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta las fuentes de posibles sesgos o imprecisiones. Analice la dirección y la magnitud de cualquier sesgo potencial
Interpretación	20	Dar una interpretación general cautelosa de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otra evidencia relevante.
Generalizabilidad	21	Discutir la generalizabilidad (validez externa) de los resultados del estudio.
Otra información		
Fondos	22	Indique la fuente de financiación y el papel de los financiadores del presente estudio y, en su caso, del estudio original en el que se basa el presente artículo.

*Proporcione información por separado para grupos expuestos y no expuestos.

Declaración STROBE: lista de verificación de los elementos que deben incluirse en los informes de los estudios de **cohortes**

	Artículo No	Recomendación
Título y resumen	1	(a) Indique el diseño del estudio con un término de uso común en el título o el resumen.
		(b) Proporcionar en resumen un resumen informativo y equilibrado de lo que se hizo y lo que se encontró
Introducción		
Antecedentes / justificación	2	Explicar los antecedentes científicos y la justificación de la investigación que se informa.
Objetivos	3	Enunciar objetivos específicos, incluida cualquier hipótesis preespecificada
Métodos		
Diseño del estudio	4	Presentar los elementos clave del diseño del estudio al principio del artículo.
Ajuste	5	Describir el entorno, las ubicaciones y las fechas relevantes, incluidos los períodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recopilación de datos.
Participantes	6	(a) Indique los criterios de elegibilidad y las fuentes y métodos de selección de los participantes. Describir métodos de seguimiento.
		(b) Para estudios emparejados, proporcione los criterios de emparejamiento y el número de expuestos y no expuestos
Variables	7	Defina claramente todos los resultados, exposiciones, predictores, posibles factores de confusión y modificadores de efectos. Dar criterios de diagnóstico, si corresponde
Fuentes de datos / medición	8 *	Para cada variable de interés, proporcione fuentes de datos y detalles de los métodos de evaluación (medición). Describir la comparabilidad de los métodos de evaluación si hay más de un grupo.
Parcialidad	9	Describa cualquier esfuerzo para abordar las posibles fuentes de sesgo.
Tamaño del estudio	10	Explique cómo se llegó al tamaño del estudio.
Variables cuantitativas	11	Explique cómo se manejaron las variables cuantitativas en los análisis. Si corresponde, describa qué agrupaciones se eligieron y por qué

métodos de estadística	12	(a) Describa todos los métodos estadísticos, incluidos los utilizados para controlar los factores de confusión
		(b) Describa cualquier método utilizado para examinar subgrupos e interacciones.
		(c) Explique cómo se abordaron los datos faltantes
		(d) Si corresponde, explique cómo se abordó la pérdida durante el seguimiento.
		(e) Describa cualquier análisis de sensibilidad.
Resultados		
Participantes	13 *	(a) Informar el número de personas en cada etapa del estudio, por ejemplo, números potencialmente elegibles, examinados para determinar la elegibilidad, confirmados elegibles, incluidos en el estudio, completando el seguimiento y analizados
		(b) Explica las razones de la no participación en cada etapa.
		(c) Considere el uso de un diagrama de flujo
Datos descriptivos	14 *	(a) Proporcione las características de los participantes del estudio (por ejemplo, demográficas, clínicas, sociales) e información sobre exposiciones y posibles factores de confusión.
		(b) Indique el número de participantes con datos faltantes para cada variable de interés.
		(c) Resuma el tiempo de seguimiento (por ejemplo, cantidad promedio y total)
Datos de resultado	15*	Informar el número de eventos de resultado o medidas de resumen a lo largo del tiempo
Resultados principales	Dieciséis	(a) Proporcione estimaciones no ajustadas y, si corresponde, estimaciones ajustadas por factores de confusión y su precisión (por ejemplo, intervalo de confianza del 95%). Aclare qué factores de confusión se ajustaron y por qué se incluyeron
		(b) Informe de los límites de las categorías cuando se categorizaron las variables continuas
		(c) Si es relevante, considere traducir las estimaciones de riesgo relativo en riesgo absoluto para un período de tiempo significativo.
Otros análisis	17	Informar otros análisis realizados, por ejemplo, análisis de subgrupos e interacciones, y análisis de sensibilidad.

Discusión		
Resultados clave	18	Resumir los resultados clave con referencia a los objetivos del estudio.
Limitaciones	19	Analice las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta las fuentes de posibles sesgos o imprecisiones. Discutir la dirección y la magnitud de cualquier sesgo potencial
Interpretación	20	Dar una interpretación general cautelosa de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otra evidencia relevante.
Generalizabilidad	21	Discutir la generalizabilidad (validez externa) de los resultados del estudio.
Otra información		
Fondos	22	Indique la fuente de financiación y el papel de los financiadores del presente estudio y, en su caso, del estudio original en el que se basa el presente artículo.

*Proporcione información por separado para grupos expuestos y no expuestos.

Nota: La información sobre la herramienta STROBE está disponible en <http://www.strobe-statement.org>

CONSORT 2010 lista de comprobación de la información que hay que incluir al comunicar un ensayo clínico aleatorizado

Sección/tema	Item nº	Item de la lista de comprobación	Informado en página nº
Título y resumen			
	a	Identificado como un ensayo aleatorizado en el título	
	b	Resumen estructurado del diseño, métodos, resultados y conclusiones del ensayo (para una orientación específica, véase CONSORT for abstracts")	
Introducción			
Antecedentes y objetivos	a	Antecedentes científicos y justificación	
	b	Objetivos específicos o hipótesis	
Métodos			
Diseño del ensayo	a	Descripción del diseño del ensayo (p. ej., paralelo, factorial), incluida la razón de asignación	

	b	ambios importantes en los métodos después de iniciar el ensayo (p. ej., criterios de selección) y su justificación	
participantes	a	riterios de selección de los participantes	
	b	rocedencia (centros e instituciones) en que se registraron los datos	
intervenciones		as intervenciones para cada grupo con detalles suficientes para permitir la replicación, incluidos cómo y cuándo se administraron realmente	
resultados	a	specificación a priori de las variables respuesta (o desenlace) principal(es) y secundarias, incluidos cómo y cuándo se evaluaron	
	b	cualquier cambio en las variables respuesta tras el inicio del ensayo, junto con los motivos de la(s) modificación(es)	
tamaño muestral	a	ómo se determinó el tamaño muestral	
	b	i corresponde, explicar cualquier análisis intermedio y las reglas de interrupción	
aleatorización:	a	eneración de Método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria	

La secuencia	8b	Tipo de aleatorización; detalles de cualquier restricción (como bloques y tamaño de los bloques)	
Mecanismo de ocultación de la asignación	9	Mecanismo utilizado para implementar la secuencia de asignación aleatoria (como contenedores numerados de modo secuencial), describiendo los pasos realizados para ocultar la secuencia hasta que se asignaron las intervenciones	
Implementación	10	Quién generó la secuencia de asignación aleatoria, quién seleccionó a los participantes y quién asignó los participantes a las intervenciones	
Enmascaramiento	11a	Si se realizó, a quién se mantuvo cegado después de asignar las intervenciones (p. ej., participantes, cuidadores, evaluadores del resultado) y de qué modo	
	11b	Si es relevante, descripción de la similitud de las intervenciones	

Métodos estadísticos	12a	Métodos estadísticos utilizados para comparar los grupos en cuanto a la variable respuesta principal y las secundarias	
	12b	Métodos de análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados	
Resultados			
Flujo de participantes (se recomienda encarecidamente un diagrama de flujo)	13 ^a	Para cada grupo, el número de participantes que se asignaron aleatoriamente, que recibieron el tratamiento propuesto y que se incluyeron en el análisis principal	
	13b	Para cada grupo, pérdidas y exclusiones después de la aleatorización, junto con los motivos	
Reclutamiento	14 ^a	Fechas que definen los períodos de reclutamiento y de seguimiento	
	14b	Causa de la finalización o de la interrupción del ensayo	
Datos basales	15	Una tabla que muestre las características basales demográficas y clínicas para cada grupo	
Números analizados	16	Para cada grupo, número de participantes (denominador) incluidos en cada análisis y si el análisis se basó en los grupos inicialmente asignados	
Resultados y estimación	17 ^a	Para cada respuesta o resultado final principal y secundario, los resultados para cada grupo, el tamaño del efecto estimado y su precisión (como intervalo de confianza del 95%)	
	17b	Para las respuestas dicotómicas, se recomienda la presentación de los tamaños del efecto tanto absoluto como relativo	
Análisis secundarios	18	Resultados de cualquier otro análisis realizado, incluido el análisis de subgrupos y los análisis ajustados, diferenciando entre los especificados a priori y los exploratorios	
Daños (Perjuicios)	19	Todos los daños (perjuicios) o efectos no intencionados en cada grupo (para una	

		orientación específica, véase "CONSORT for harms")	
Discusión			
Limitaciones	20	Limitaciones del estudio, abordando las fuentes de posibles sesgos, las de imprecisión y, si procede, la multiplicidad de análisis	
Generalización	21	Posibilidad de generalización (validez externa, aplicabilidad) de los hallazgos del ensayo	
Interpretación	22	interpretación consistente con los resultados, con balance de beneficios y daños, y considerando otras evidencias relevantes	
Otra información			
Registro	23	Número de registro y nombre del registro de ensayos	
Protocolo	24	Dónde puede accederse al protocolo completo del ensayo, si está disponible	
Financiación	25	Fuentes de financiación y otras ayudas (como suministro de medicamentos), papel de los financiadores	
* Recomendamos de modo encarecido leer esta lista de comprobación junto con "the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration" para aclarar dudas importantes sobre todos los ítems. Si procede, también recomendamos leer las extensiones de CONSORT para ensayos aleatorizados por conglomerados, ensayos de no-inferioridad y equivalencia, tratamientos no farmacológicos, intervenciones de medicamentos herbales y ensayos pragmáticos. Se están preparando otras extensiones: para éstas y para referencias actualizadas relevantes, relacionadas con esta lista de verificación, véase www.consort-statement.org			

Herramienta PRISMA para evaluar la calidad metodológica de las Revisiones Sistemáticas

sección / tema	Artículo #	Elemento de lista de verificación
INFORMACIÓN ADMINISTRATIVA		
Título		

Identificación	1a	Identificar el informe como protocolo de una revisión sistemática.
Actualizar	1b	Si el protocolo es para una actualización de una revisión sistemática previa, identifíquese como tal
Registro	2	Si está registrado, proporcione el nombre del registro (por ejemplo, PROSPERO) y el número de registro
Autores		
Contacto	3a	proporcione el nombre, la afiliación institucional y la dirección de correo electrónico de todos los autores del protocolo; proporcionar la dirección postal física del autor correspondiente
Contribuciones	3b	Describir las contribuciones de los autores del protocolo e identificar al garante de la revisión.
Enmiendas	4	Si el protocolo representa una enmienda de un protocolo previamente completado o publicado, identifíquelo como tal y enumere los cambios; de lo contrario, plan estatal para documentar enmiendas importantes al protocolo
Apoyo		
Fuentes	5a	que las fuentes de apoyo financiero o de otro tipo para la revisión.
Patrocinador	5b	proporcione el nombre del patrocinador de revisión y / o patrocinador
Rol del patrocinador / financiador	5c	describa los roles del financiador (es), patrocinador (es) y / o institución (es), si los hay, en el desarrollo del protocolo.
INTRODUCCIÓN		
Razón fundamental	6	describa los fundamentos de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce.
Objetivos	7	proporcione una declaración explícita de las preguntas que la revisión abordará con referencia a los participantes, intervenciones, comparadores y resultados (PICO)

TODOS		
Criterio de elegibilidad	8	especifique las características del estudio (p. Ej., PICO, diseño del estudio, entorno, marco de tiempo) y las características del informe (p. Ej., Años considerados, idioma, estado de publicación) que se utilizarán como criterios de elegibilidad para la revisión
Fuentes de información	9	Describa todas las fuentes de información previstas (por ejemplo, bases de datos electrónicas, contacto con autores de estudios, registros de ensayos u otras fuentes de literatura gris) con fechas planificadas de cobertura
Estrategia de búsqueda	10	El borrador actual de la estrategia de búsqueda se utilizará para al menos una base de datos electrónica, incluidos los límites planificados, de modo que pueda repetirse
Registros de estudio		
Gestión de datos	11a	Describa los mecanismos que se utilizarán para administrar registros y datos a lo largo de la revisión.
Proceso de selección	11b	Indique el proceso que se utilizará para seleccionar los estudios (por ejemplo, dos revisores independientes) a través de cada fase de la revisión (es decir, detección, elegibilidad e inclusión en el metanálisis)
Proceso de recogida de datos	11c	Describa el método planificado para extraer datos de los informes (por ejemplo, formularios piloto, realizados de forma independiente, por duplicado), cualquier proceso para obtener y confirmar datos de los investigadores
Elementos de datos	12	Enumere y defina todas las variables para las que se buscarán datos (por ejemplo, elementos PICO, fuentes de financiación), cualquier suposición y simplificación de datos planificada previamente
Resultados y priorización	13	Enumere y defina todos los resultados para los que se buscarán datos, incluida la priorización de resultados principales y adicionales, con justificación

Riesgo de sesgo en estudios individuales.	14	Describa los métodos anticipados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales, incluido si esto se hará a nivel de resultado o estudio, o ambos; indicar cómo se usará esta información en la síntesis de datos
Datos		
Síntesis	15 a	Describir los criterios bajo los cuales se sintetizarán cuantitativamente los datos del estudio.
	15b	Verificar si los datos son apropiados para la síntesis cuantitativa, describa medidas de resumen planificadas, métodos de manejo de datos y métodos de combinación de datos de estudios, incluida cualquier exploración planificada de heterogeneidad (por ejemplo, I^2 , tau de Kendall)
	15c	Describa cualquier análisis adicional propuesto (p. Ej., Análisis de sensibilidad o subgrupos, metarregresión)
	15d	Si la síntesis cuantitativa no es apropiada, describa el tipo de resumen planeado
Meta sesgo (s)	16	Especifique cualquier evaluación planificada de meta-sesgos (p. Ej., Sesgo de publicación entre los estudios, informes selectivos dentro de los estudios)
Confianza en la evidencia acumulativa	17	Describa cómo se evaluará la fuerza del cuerpo de evidencia (p. Ej., GRADE)

Fuente:

<https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/2046-4053-4-1/tables/3>