



Pubertad precoz central

Jessie Nallely Zurita-Cruz^{1,*}

¹ Servicio de Pediatría, Hospital Central Sur de Alta Especialidad, Petróleos Mexicanos.

RESUMEN

La pubertad precoz se define como el desarrollo de las características sexuales antes de los nueve años de edad en los varones y de los ocho en las niñas. La pubertad precoz central (PPC) se debe a una activación prematura del eje hipotálamo-hipófisis-gónada. Es más frecuente que se presente en el sexo femenino y que sea de etiología idiopática. Los datos clínicos, además de la presencia de características sexuales secundarias, son la edad ósea adelantada y una velocidad de crecimiento acelerada. El tratamiento de primera línea son los análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (aGnRH). Se sugiere realizar la suspensión del tratamiento cuando las niñas alcanzan una edad ósea de 12 años y los varones de 14. El inicio del tratamiento antes de los seis años de edad es un factor de buen pronóstico para la estatura adulta final. No existen suficientes estudios para evaluar a largo plazo el desarrollo de síndrome de ovario poliquístico y factores cardiometabólicos en etapa adulta en las mujeres con el antecedente de PPC. El pediatra debe realizar una revisión completa del paciente pediátrico al realizar el seguimiento de crecimiento y desarrollo, donde incluya revisión del estadio de Tanner.

Palabras clave: Pubertad precoz central.

ABSTRACT

Precocious puberty is defined as the appearance of secondary sexual characteristics before age eight in girls and nine in boys. Central precocious puberty (CPP) results from the premature activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. It presents most often in females, with an idiopathic etiology. Besides the presence of secondary sexual characteristics, there are advanced bone aging and an accelerated growth rate. Gonadotropin-releasing hormone analogs are the gold-standard treatment. The end of the treatment is suggested when girls reach a bone age of 12 years and boys of 14. Starting treatment before age six is a good prognostic factor for adult final height. There are not enough studies to evaluate the long-term development of polycystic ovary syndrome and cardiometabolic factors in the adult stage for women with a history of CPP. The pediatrician should conduct a full examination of the pediatric patient to track growth and development, including the Tanner stage.

Key words: Central precocious puberty.

INTRODUCCIÓN

La pubertad es el periodo de transición entre la infancia y la edad adulta; en ella se presentan cambios físicos y funcionales, además de alcanzarse la maduración sexual completa.¹ Esta etapa, crítica en el desarrollo de todos

los individuos, puede verse afectada por diferentes factores. En este artículo se describen las modificaciones en el inicio de la pubertad y su relación con la obesidad.

Fisiología normal del inicio y progresión de la pubertad

Hasta el momento, no se ha identificado un detonante único para el inicio de la pubertad. El descubrimiento de la kisspeptina y su receptor ha llevado a una mejor comprensión de la regulación de la pubertad; esta proteína promueve la secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH).²

* Correspondencia: JNZC, zuritajn@hotmail.com

Conflictos de intereses: La autora declara que no tiene.

Citar como: Zurita-Cruz JN. Pubertad precoz central. Rev Mex Pediatr 2016; 83(4):133-137.
[Central precocious puberty]

La regulación del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas (H-H-G) incluye múltiples interacciones hormonales entre la estimulación por la hormona liberadora de gonadotropinas, la retroalimentación negativa de los esteroides sexuales y la inhibina (producida por las gónadas), así como la modulación autocrina/paracrina de la activina y la filastatina en la hipófisis. La GnRH es liberada de forma pulsátil y transportada por los vasos porta a la adenohipófisis, donde promueve la producción de las hormonas folículo estimulante y luteinizante (FSH y LH). Éstas, a su vez, estimulan a las gónadas tanto masculinas como femeninas para la fabricación de esteroides sexuales (andrógenos, progestágenos, estrógenos, inhibinas),³ los cuales son responsables de los caracteres sexuales secundarios.

Factores endocrinos indirectos relacionados con el inicio de la pubertad

La leptina, producida en el tejido adiposo y directamente relacionada con la energía almacenada, actúa a través de su receptor para estimular la secreción de kisspeptina en el núcleo arqueado.⁴ La leptina también actúa sobre el hipotálamo induciendo saciedad, debido a que se correlaciona positivamente con la grasa corporal y, en consecuencia, transmite información al cerebro sobre la energía almacenada disponible. Por otro lado, las concentraciones de leptina se incrementan en las mujeres durante la pubertad, pero disminuyen en los varones después de iniciarse la misma en el estadio II de Tanner. Estas diferencias podrían reflejar los cambios en la composición corporal que ocurren durante esta etapa.⁵ Ello también explicaría que la composición corporal en la infancia esté implicada con el inicio de la pubertad, ya que se ha identificado que a mayores niveles de adiposidad, se presenta en forma más temprana.⁶

PUBERTAD PRECOZ CENTRAL

La pubertad precoz se define como el desarrollo de las características sexuales antes de los nueve años de edad en los varones y de los ocho en las niñas.⁷ Cuando el inicio de la pubertad se debe a la activación del eje H-H-G, se le llama “pubertad precoz central” (PPC).⁸ A pesar de que han habido cambios seculares en el inicio de la pubertad con el paso de los años, la definición no se ha modificado.⁹ La PPC es una patología rara, que se presenta aproximadamente en 1:5,000 a 1:10,000 niños.^{10,11} En México no existen datos poblacionales. De acuerdo con su etiología, la

PPC se divide en orgánica —cuando se asocia con una lesión del sistema nervioso central (SNC)— o idiopática —cuando en los estudios de imagen (tomografía o resonancia) no se demuestra alguna lesión asociada—. Esta última forma es la que ocurre hasta en 90% de los casos en el género femenino.¹²

En su historia natural, la PPC sin tratamiento ocasiona que la talla final sea menor a lo esperado debido a la fusión temprana de la placa de crecimiento epifisaria por la exposición a esteroides sexuales, específicamente, estrógenos. Asimismo, la PPC conduce al desarrollo precoz de caracteres sexuales secundarios e inicio de la menstruación a edades menores que lo habitual.^{8,13}

En la actualidad, se recomienda otorgar tratamiento a todos los pacientes con PPC, siempre y cuando sean detectados en etapas tempranas después del inicio de la enfermedad. Las razones para el abordaje incluyen la preservación del potencial genético de la estatura final, el mayor riesgo de alteraciones emocionales y problemas de adaptación a los cambios sexuales,¹⁴ y la disminución de la probabilidad de abuso sexual y embarazo prematuro.¹⁵ En diversos estudios se ha observado que el tratamiento con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (aGnRH) suprime la activación del eje H-H-G y conserva la talla final adulta,^{16,17} por lo que en la actualidad se considera el tratamiento de primera elección.¹⁸

Proceso diagnóstico de la PPC

El desarrollo de la pubertad en las niñas se presenta en el siguiente orden: telarca, pubarca y, finalmente, menarca; cualquier cambio en la secuencia se puede considerar anormal y debe descartarse que se trate de alguna patología que involucre la activación del eje H-H-G, como la pubarca temprana, o una variante normal, como la pubertad adelantada o la pubertad normal temprana.¹⁹⁻²²

La pubarca temprana va muy de la mano con la adrenarca, que consiste en la maduración de las glándulas adrenales por la producción de andrógenos (dehidroepiandrosterona y dehidroepiandrosterona sulfatada), lo que provoca el vello puberal y axilar,²³ sin presentar activación del eje H-H-G. Conviene mencionar que las pacientes con pubarca prematura sin otra patología adyacente tienen mayor riesgo de presentar obesidad y síndrome metabólico en la etapa adulta, lo cual se ha asociado con mayor porcentaje de tejido adiposo e hiperandrogenismo.²⁴⁻²⁶

El diagnóstico definitivo de PPC requiere de la documentación de la activación del eje H-H-G, que se evalúa en forma indirecta a través de la exploración física, con la presencia y progresión de caracteres sexuales secundarios, aceleración en la velocidad de crecimiento y edad ósea adelantada.²⁷ La confirmación diagnóstica se realiza al detectar elevación sérica de gonadotropinas, en especial de la LH,²⁸ ya que tiene una mejor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico. La determinación sérica de LH > 0.6 U/L medida por inmunofluorescencia es suficiente para establecer la activación del eje.²⁹ En los casos donde la medición basal de LH no se encuentre elevada, pero existe la sospecha clínica,³⁰ es necesario valorar los cambios de LH después de la administración de una dosis única de aGnRH, como el acetato de leuprolide a dosis de 3.75 mg. Con esta prueba, el diagnóstico de PPC es positivo cuando existe elevación de LH medida por quimioluminiscencia > 5 U/L dos horas después de la aplicación del medicamento.³¹⁻³³

Tratamiento de la PPC

Una vez que se establece el diagnóstico de PPC, el tratamiento consiste en la administración de aGnRH. Existen varios tipos de análogos y todos son efectivos; su diferencia estriba en la dosis, intervalo y vía de administración. En México se utiliza el leuprolide a dosis de 3.75 mg, 7.5 mg y 11.25 mg, que se aplican cada uno, dos y tres meses, respectivamente, y la triptorelina, a dosis de 3.75 mg cada mes o de 11.25 mg cada tres meses.³⁴⁻³⁸

Se recomienda que a los tres meses del inicio del tratamiento se evalúe si ha sido adecuada la supresión del eje H-H-G, lo cual consiste en la exploración de los caracteres sexuales y en la determinación de LH sérica basal y tras la estimulación con aGnRH. En caso de detectar la progresión de los caracteres sexuales a etapas más tardías de Tanner, se considera que no existe un correcto control de la pubertad. Ello se confirma con una determinación de LH > 0.6 U/L en la medición basal o con un valor > 6.6 U/L dos horas posteriores a la estimulación con aGnRH.³⁹ Cuando se detecta que la supresión es insuficiente, se incrementa la dosis del medicamento. El porcentaje de pacientes que logra un cese exitoso de la pubertad con aGnRH en los primeros tres meses varía de 78 a 100%.⁴⁰⁻⁴⁴

Con respecto a la suspensión del tratamiento, se sugiere realizarla cuando las niñas alcanzan una

edad ósea de 12 años y los varones de 14, ya que en ese momento se ha alcanzado la estatura máxima. Sin embargo, puede diferir en los casos en que a pesar de haber alcanzado la maduración ósea, se mantenga una velocidad de crecimiento alta. Por el contrario, cuando la velocidad de crecimiento es mínima, se puede suspender más tempranamente el tratamiento.⁴⁵

Pronóstico

Con respecto a la mejoría en la talla final adulta de los pacientes con PPC, se ha demostrado un aparente beneficio del abordaje con aGnRH. La comparación de las estaturas adultas de individuos con PPC que recibieron tratamiento con los casos históricos de niños que no lo obtuvieron tiene importantes limitaciones; entre ellas, que los datos se derivan de un pequeño número de sujetos muy heterogéneos en sus características etiológicas y clínicas al diagnóstico, sin tomar en cuenta la tendencia secular en el crecimiento humano durante las décadas.⁴⁶ Por ello, se debe tomar con cautela la mejoría en la estatura final que existe en estas personas, pues no existen ensayos clínicos aleatorizados que la comprueben. Los factores de mayor importancia que influyen para tener una mejor talla final adulta son el inicio de los aGnRH a una edad menor a seis años,⁴⁷⁻⁴⁹ largo plazo en la duración del tratamiento y una edad ósea al inicio del mismo menor a los 12 años.^{45,50}

Varios estudios han reportado asociación entre el sobrepeso y la pubertad de inicio temprano o precoz.⁵¹ Específicamente en la PPC, al momento del diagnóstico hay una alta frecuencia de sobrepeso y obesidad en los pacientes,^{52,53} pero el tratamiento con aGnRH a largo plazo no parece causar o agravar la obesidad. Se requieren un mayor número de estudios en un periodo extenso para identificar los vínculos entre la PPC y el desarrollo de factores de riesgo cardiom metabólicos en etapa adulta de este grupo de individuos.

La función gonadal se conserva después de la interrupción del tratamiento, sin una repercusión a largo plazo en la fertilidad de los sujetos.^{54,55} Se ha sugerido una asociación entre la PPC y la disfunción ovárica, independiente del tratamiento con aGnRH; sin embargo, los datos sobre el riesgo a distancia de síndrome de ovario poliquístico (SOP) en mujeres con PPC tratadas y sin tratar son contradictorios, aunque la mayoría de los estudios no apoyan un vínculo entre el uso de aGnRH y el SOP.⁵⁶⁻⁵⁸ Es necesario

evaluar si la PPC tiene implicaciones en el riesgo de insuficiencia ovárica prematura y menopausia prematura, y el impacto de la terapia con aGnRH.

Recomendaciones

El pediatra debe realizar una revisión completa del paciente pediátrico al llevar a cabo el seguimiento de crecimiento y desarrollo, donde incluya revisión del estadio de Tanner, palpación de glándulas mamarias y medición del volumen testicular. Esto facilitará la identificación de una pubertad alterada y el envío oportuno con el especialista para dar tratamiento a este tipo de patologías.

REFERENCIAS

1. Barrón C, Pérez-Pasten E. Crecimiento y desarrollo II. En: Games J, Palacios JL. *Introducción a la Pediatría*. 6.^a ed. México: Méndez Editores; 2003. pp. 49-73.
2. Wakabayashi Y, Nakada T, Murata K, Ohkura S, Mogi K, Navarro V et al. Neurokinin B and dynorphin A in kisspeptin neurons of the arcuate nucleus participate in generation of periodic oscillation of neural activity driving pulsatile gonadotropin-releasing hormone secretion in the goat. *J Neurosci*. 2010; 30: 3124-3132.
3. Teresawa E, Fernandez DL. Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates. *Endocr Rev*. 2001; 22: 111-151.
4. Donato J Jr, Cravo R, Frazao R, Gautron L, Scott M, Lachey J et al. Leptin's effect on puberty in mice is relayed by the ventral premammillary nucleus and does not require signaling in Kiss1 neurons. *J Clin Invest*. 2011; 121: 355-368.
5. Suris J, Michaud P, Viner R. The adolescent with a chronic condition. Part I: developmental issues. *Arch Dis Child*. 2004; 89: 928-942.
6. Rosenfield R, Lipton R, Drum M. Thelarche, pubarche, and menarche attainment in children with normal and elevated body mass index. *Pediatrics*. 2009; 123(1): 84-88.
7. Shankar R, Pescovitz O. Precocious puberty. *Adv Endocrinol Metab*. 1995; 6: 55-89.
8. Kaplowitz P, Oberfield S. The Drug and Therapeutics and Executive Committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: implications for evaluation and treatment. *Pediatrics*. 1999; 104: 936-941.
9. Sorensen K, Mouritsen A, Akslaaede L, Hagen C, Mogensen S, Juul A. Recent secular trends in pubertal timing: implications for evaluation and diagnosis of precocious puberty. *Horm Res Paediatr*. 2012; 77: 137-145.
10. González E. For puberty that comes too soon, new treatment highly effective. *JAMA*. 1982; 248: 1149-1152.
11. Cutler GB. Precocious puberty. In: Hurst JW, ed. *Medicine for the practicing physician*. 2nd ed. Woburn, MA: Butterworth; 1988. pp. 526-530.
12. Grumbach M, Styne D. Puberty: ontogeny, neuroendocrinology, physiology and disorders. In: Wilson J, Foster D, Kronenberg H, Larsen P, eds. *William's textbook of endocrinology*. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders Co. Publishing; 1998. pp. 1509-1625.
13. Carel J, Lahlou N, Roger M, Chaussain J. Precocious puberty and statural growth. *Hum Reprod Update*. 2004; 10(2): 135-147.
14. Weichold K, Silbereisen R, Schmitt-Rödermund E. Short- and long-term consequences of early versus late physical maturation in adolescents. In: Hayward C, ed. *Puberty and psychopathology*. Cambridge, MA: Cambridge University Press; 2003. pp. 241-276.
15. Downing J, Bellis M. Early pubertal onset and its relationship with sexual risk taking, substance use and anti-social behaviour: a preliminary cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2009; 3: 446.
16. Kletter G, Kelch R. Clinical review 60: effects of gonadotrophin releasing hormone analog therapy on adult stature in precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994; 79: 331-334.
17. Bar A, Linder B, Sobel E, Saenger P, DiMartino-Nardi J. Bayley-Pinneau method of height prediction in girls with central precocious puberty: correlation with adult height. *J Pediatr*. 1995; 126: 955-958.
18. Carel J, Eugster E, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR; ESPE-LWPES GnRH Analogs Consensus Conference Group et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics*. 2009; 123: e752-e762.
19. Auchus R, Rainey W. Adrenarche-physiology, biochemistry and human disease. *Clin Endocrinol*. 2004; 60: 288-296.
20. Idkowiak J, Lavery G, Dhir V, Barrett TG, Stewart PM, Krone N et al. Premature adrenarche: novel lessons from early onset androgen excess. *Eur J Endocrinol*. 2011; 165: 189-207.
21. Herman-Giddens M, Slora E, Wasserman R, Wasserman R, Bourdon C, Bhapkar M et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings Network. *Pediatrics*. 1997; 99: 505-512.
22. Berberoglu M. Precocious puberty and normal variant puberty: definition, etiology, diagnosis and current management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2009; 1(4): 164-174.
23. Auchus R. The physiology and biochemistry of adrenarche. *Endocr Dev*. 2011; 20: 20-27.
24. Ibáñez L, Jiménez R, de Zegher F. Early puberty-menarche after precocious pubarche: relation to prenatal growth. *Pediatrics*. 2006; 117: 117-121.
25. Ibáñez L, Potau N, Zampolli M, Rique S, Saenger P, Carrascosa A. Hyperinsulinemia and decreased insulin-like growth factor binding protein-1 are common features in prepubertal and pubertal girls with a history of premature pubarche. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82: 2283-2288.
26. Ibáñez L, Ong K, de Zegher F, Marcos MV, del Rio L, Dunger DB. Fat distribution in non-obese girls with and without precocious pubarche: central adiposity related to insulinemia and androgenemia from prepuberty to postmenarche. *Clin Endocrinol*. 2003; 58(3): 372-379.
27. Lee P. Central precocious puberty: an overview of diagnosis, treatment, and outcome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1999; 28: 901-918.
28. Neely E, Wilson D, Lee P, Stene M, Hintz R. Spontaneous serum gonadotropin concentrations in the evaluation of precocious puberty. *J Pediatr*. 1995; 127: 47-52.
29. Brito V, Batista M, Borges M, Latronico A, Kohek M, Thirone A et al. Diagnostic value of fluorometric assays in the evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84: 3539-3544.
30. Kappy M, Stuart T, Perelman M. Efficacy of leuprolide therapy in children with central precocious puberty. *Am J Dis Child*. 1988; 142: 1061-1064.
31. Kandemir N, Demirbilek H, Alev Ozan Z, Alikafifo N. GnRH stimulation test in precocious puberty: single sample is adequate for diagnosis and dose adjustment. *J Clin Res Ped Endocrinol*. 2011; 3: 12-17.

32. Resende E, Lara B, Reis J, Ferreira B, Pereira G, Borges M. Assessment of basal and gonadotropin-releasing hormone-stimulated gonadotropins by immunochemiluminometric and immunofluorometric assays in normal children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 1424-1429.
33. Roger M, Lahlou N, Chaussain J. Gonadotropin-releasing hormone testing in pediatrics. In: Ranke M, ed. *Diagnostics of endocrine function in children and adolescents*. Heidelberg, Germany: Johann Ambrosius Barth; 1996. pp. 346-69.
34. Antoniazzi F, Zamboni G. Central precocious puberty: current treatment options. *Paediatr Drugs.* 2004; 6: 211-231.
35. Crowley WF Jr, Comite F, Vale W, Rivier J, Loriaux D, Cutler G Jr. Therapeutic use of pituitary desensitization with a long-acting LHRH agonist: a potential new treatment for idiopathic precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981; 52: 370-372.
36. Tuvermo T, Gustafsson J, Proos L. Suppression of puberty in girls with short-acting intranasal versus subcutaneous depot GnRH agonist. *Horm Res.* 2002; 57: 27-31.
37. Partsch C, Sippell W. Treatment of central precocious puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2002; 16: 165-189.
38. Chirico V, Lacquaniti A, Salpietro V, Buemi M, Salpietro C et al. Central precocious puberty: from physiopathological mechanisms to treatment. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2014; 28: 367-375.
39. Brito V, Latronico A, Arnhold I, Mendonca B. A single luteinizing hormone determination 2 hours after depot leuprolide is useful for therapy monitoring of gonadotropin-dependent precocious puberty in girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 4338-4342.
40. Carel J, Lahlou N, Jaramillo O, Montaúban V, Teinturier C, Colle M et al. Treatment of central precocious puberty by subcutaneous injections of leuprorelin 3-month depot (11.25 mg). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 4111-4116.
41. Fuld K, Chi C, Neely E. A randomized trial of 1- and 3-month depot leuprolide doses in the treatment of central precocious puberty. *J Pediatr.* 2011; 159: 982-987.
42. Lee P, Klein K, Maura N, Neely E, Bloch C, Larsen L et al. Efficacy and safety of leuprolide acetate 3-month depot 11.25 milligrams or 30 milligrams for the treatment of central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 1572-1580.
43. Mericq V, Lammoglia J, Unanue N, Villaroel C, Hernández M, Ávila A et al. Comparison of three doses of leuprolide acetate in the treatment of central precocious puberty: preliminary results. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009; 71: 686-690.
44. Badaru A, Wilson D, Bachrach L, Fechner P, Gandrud L, Durham E et al. Sequential comparisons of one-month and three-month depot leuprolide regimens in central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 1862-1867.
45. Carel J, Roger M, Ispas S, Tondu F, Lahlou N, Blumberg J et al. Final height after long-term treatment with triptorelin slow-release for central precocious puberty: importance of statural growth after interruption of treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 1973-1978.
46. Dixon J, Ahmed S. Precocious puberty. *Paediatr Child Health.* 2007; 17: 343-348.
47. Klein K, Barnes K, Jones J, Feuillan P, Cutler GB Jr. Increased final height in precocious puberty after long-term treatment with LHRH agonists: the National Institutes of Health experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 4711-4716.
48. Arrigo T, Cisternino M, Galluzzi F, Bertelloni S, Pasquino A et al. Analysis of the factors affecting auxological response to GnRH agonist treatment and final height outcome in girls with idiopathic central precocious puberty. *Eur J Endocrinol.* 1999; 141: 140-144.
49. Mul D, Bertelloni S, Carel J, Saggese G, Chaussain J, Oostdijk W. Effect of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in boys with central precocious puberty: final height results. *Horm Res.* 2002; 58: 1-7.
50. Kauli R, Galatzer A, Kornreich L, Lazar L, Pertzelan A, Laron Z. Final height of girls with central precocious puberty, untreated versus treated with cyproterone acetate or GnRH analogue. A comparative study with re-evaluation of predictions by the Bayley-Pinneau method. *Horm Res.* 1997; 47: 54-61.
51. Wagner IV, Sabin MA, Pfaffle RW, Hiemisch A, Sergeyev E, Körner A et al. Effects of obesity on human sexual development. *Nature reviews Endocrinology.* 2012; 8: 246-254.
52. Zurita-Cruz JN, Díaz-Rodríguez I, Nishimura-Meguro E, Villasis-Keever MA, Rivera-Hernández A et al. Change in body mass index among girls with precocious puberty under treatment. *Arch Argent Pediatr.* 2016; 114: 143-145.
53. Giabicani E, Allali S, Durand D, Sommet J, Couto-Silva A et al. Presentation of 493 consecutive girls with idiopathic central precocious puberty: a single-center study. *PLoS ONE.* 2013; 8: e70931.
54. Lazar L, Meyerovitch J, de Vries L, Phillip M, Lebenthal Y. Treated and untreated women with idiopathic precocious puberty: long-term follow-up and reproductive outcome between the third and fifth decades. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014; 80: 570-576.
55. Paterson WF, McNeill E, Young D, Donaldson MD. Auxological outcome and time to menarche following long-acting goserelin therapy in girls with central precocious or early puberty. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004; 61: 626-634.
56. Heger S, Müller M, Ranke M, Schwarz H, Waldhauser F et al. Long-term GnRH agonist treatment for female central precocious puberty does not impair reproductive function. *Mol Cell Endocrinol.* 2006; 254-255: 217-220.
57. Cassio A, Bal M, Orsini L, Balsamo A, Sansavini S et al. Reproductive outcome in patients treated and not treated for idiopathic early puberty: long-term results of a randomized trial in adults. *J Pediatr.* 2006; 149: 532-536.
58. Franceschi R, Gaudino R, Marcolongo A, Gallo MC, Rossi L et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in young women who had idiopathic central precocious puberty. *Fertil Steril.* 2010; 93: 1185-1191.