

UNIVERSIDAD DE OVIEDO

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD



Universidad de Oviedo

GRADO EN MEDICINA  
TRABAJO FIN DE GRADO  
CURSO 2019-2020

***“Características clínicas y  
epidemiológicas de la  
pubertad precoz”***

AUTORES: ISMAEL FERNÁNDEZ CUERVO  
ANGÉLICA PÉREZ ARTIME  
LAURA VALDÉS RODRÍGUEZ

TUTORA: ISOLINA RIAÑO GALÁN

CO-TUTORA: CRISTINA RODRÍGUEZ DEHLI

## **Agradecimientos**

*A nuestra tutora Isolina y nuestra co-tutora Cristina, por su disponibilidad y apoyo indispensable.*

*Al Hospital Universitario San Agustín por su colaboración y facilitación de los datos solicitados.*

*A nuestros padres, por el apoyo constante y tan necesario en muchos momentos de nuestra preparación.*

## ÍNDICE

<b>RESUMEN</b>	<b>4</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>5</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>6</b>
1.1 DEFINICIÓN	6
1.2 REGULACIÓN DE LA PUBERTAD	7
1.3 VARIANTES DE LA NORMALIDAD, PUBERTAD ADELANTADA Y PRECOZ	7
1.4 FACTORES IMPLICADOS	8
<b>2. ESTADO ACTUAL DEL TEMA</b>	<b>9</b>
<b>3. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS</b>	<b>10</b>
3.1 OBJETIVO PRINCIPAL	10
3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS	10
<b>4. DISEÑO DEL ESTUDIO: MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>10</b>
<b>5. RESULTADOS</b>	<b>12</b>
5.1 ANTROPOMETRÍA	14
5.2 EDAD DE DIAGNÓSTICO	15
5.3 EXPOSICIÓN A DISRUPTORES	15
5.4 CASOS DE MENARQUIA AISLADA	16
5.5 OTROS DIAGNÓSTICOS	16
5.6 TRATAMIENTO	17
5.7 PUBERTAD ADELANTADA	17
<b>6. DISCUSIÓN</b>	<b>18</b>
<b>7. CONCLUSIONES</b>	<b>25</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>26</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>28</b>
1- Estadios de Tanner	28
2- Variantes de la normalidad en la etapa puberal	29
3- Principales disruptores endocrinos en el medio ambiente	29
4- Hoja informativa para las familias con recomendaciones sobre disruptores	30
5 - Aprobación tras la solicitud al Comité de Investigación del Hospital San Agustín	31
6- Plantilla de datos principales recogidos de las HC en casos de PPC.	32
7- Datos antropométricos en DE	33
8- Anamnesis detallada para el diagnóstico de PPC 5	34

## RESUMEN

**OBJETIVOS:** Describir la frecuencia, evolución y características de la pubertad precoz en el área sanitaria III del Principado de Asturias, su relación con los disruptores endocrinos y la evolución de los casos con el tratamiento aplicado.

**METODOLOGÍA:** Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de pacientes a los que se realizó test de Luforan por sospecha de pubertad precoz central (PPC) del servicio de Pediatría del Hospital Universitario San Agustín (HUSA) entre 2010-2016.

**RESULTADOS:** Se obtuvieron 27 casos de PPC idiopática, con una estimación de la incidencia de 3,86 / 10.000 casos/año. La mediana de edad de aparición fue siete años. En la historia de seis se recoge el uso de disruptores endocrinos (22,22%). Tres niñas corresponden a menarquias aisladas previa a los ocho años, con 5,14 años de media de aparición de la menarquia y todas presentan exposición a disruptores. Un 85% de las PPC fueron tratadas con Triptorelina mensual, media de inicio a los 7,16 años (1,4 - 7,9 años) con una duración media de 2,56 años; con buen frenado puberal y sin efectos secundarios reseñables.

**CONCLUSIONES:** Todas las PPC estudiadas son de causa idiopática (si bien al menos en dos de cada diez están presentes disruptores). El 85% recibieron tratamiento con análogos de GnRH con una tendencia decreciente por criterios más estrictos. Gran parte de menarquias y telarquias aisladas son causadas por disruptores y se pueden frenar o revertir con su retirada. Existe una evolución hacia la reducción de casos tratados frenando el eje.

## ABSTRACT

**OBJECTIVES:** To describe the frequency, evolution and characteristics of precocious puberty in the health area III of the Principality of Asturias; its relationship with endocrine disruptors and the evolution of cases with the treatment instituted.

**METHODS:** It is an observational, descriptive and retrospective study of patients with Luforan test studied for suspected central precocious puberty (CPP) in the Hospital Universitario San Agustín's Pediatrics service between 2010-2016.

**RESULTS:** 27 cases were obtained with idiopathic CPP; with an estimated incidence of 3,86 /10000 cases per year. The median age of onset was seven years. The use of endocrine disruptors (22,22%) is included in the clinical history of six of them. Three girls corresponded to isolated menarches before eight years old, with an average age of menarche onset of 5,14 years; and all with the antecedent of exposure to endocrine disruptors. 85% of children with CPP were treated with Triptorelin monthly, 85% of children with CPP were treated with Triptorelin monthly, average start-up age at 7,16 (1,4 - 7,9 years). The average duration of treatment was 2,56 years, with favorable results and without major side effects.

**CONCLUSIONS:** The cases of CPP in the studied population are idiopathic and 85% received treatment. In the recent years, diagnostic criteria have become stricter, so the number of treated patients has decreased. The treatment results are more effective if the diagnosis is made early. Most part of telarchies and menarchies are caused by endocrine disruptors and they can be braked or returned by cutting them. There has been an evolution towards reducing the number of cases treated by braking the axis.

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1 DEFINICIÓN

La pubertad se considera un **hito** en el desarrollo biológico del ser humano en el que se produce la transición entre la infancia y la edad adulta. En esta fase se produce el aumento de la velocidad de crecimiento más importante tras la del primer año de vida para alcanzar la talla adulta; es lo que se denomina *estirón puberal*. (1) Esta velocidad se calcula a partir de las diferencias de talla interanuales del niño.

El momento de inicio del estirón puberal condicionará su intensidad y duración por lo que podemos diferenciar entre **cinco tipos de maduradores** (2):

- Muy tempranos: niñas entre 8 y 9 años, niños entre 10 y 11 años.
- Tempranos: niñas entre 9 y 10 años, niños entre 11 y 12 años.
- Intermedios: niñas entre 10 y 11 años, niños entre 12 y 13 años.
- Tardíos: niñas entre 11 y 12 años, niños entre 13 y 14 años.
- Muy tardíos: niñas entre 12 y 13 años, niños entre 14 y 15 años.

En esta etapa también se desarrollan los caracteres sexuales secundarios y se adquiere la capacidad reproductora, además de la maduración en la esfera psicológica y conductual.

Podemos decir entonces que los cambios puberales engloban la esfera física, hormonal, y psicológica y son diferentes según el sexo del individuo.

La **edad fisiológica** de aparición es entre los 10 y los 14 años de edad en hombres y entre los nueve y los 13 años en mujeres, determinada por criterios puramente estadísticos. La duración fisiológica de la pubertad es de entre tres y cuatro años, y suele ser más corta en las niñas. (1)

Clínicamente la pubertad se clasifica a partir de los **estadios de Tanner**, que van del I al V y miden el grado de desarrollo gonadal, pubarquia y adrenarquia. (3)

(ANEXO 1)

## 1.2 REGULACIÓN DE LA PUBERTAD

Es llevada a cabo por el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal; aunque recientemente se ha reconocido que la kisspeptina es uno de los principales neuropéptidos reguladores de las neuronas productoras de GnRH y, por tanto, del inicio puberal y de la función reproductora. (1)(4)

La secreción de GnRH a nivel hipotalámico por diferentes estímulos provoca la liberación de hormonas foliculoestimulantes (FSH) y luteinizantes (LH) a nivel hipofisario, que serán las encargadas de la activación de la última parte de la cascada hormonal a nivel gonadal. (5) Mediante este proceso se regula la maduración de las células germinales; y con ello se inicia la pubertad: en las niñas marcado por la aparición de la telarquia entre los 10 años y medio y los 11 años de media; y en los niños por un incremento del tamaño testicular ( $\geq 4$  ml) entre los 11 años y medio y los 12 años. (6)

Sin embargo, la aparición del vello púbico y axilar se produce de manera independiente por acción de la glándula suprarrenal y su actividad androgénica; y en la mayoría de los casos suele ser posterior a la telarquia en un espacio de seis meses. (1)

## 1.3 VARIANTES DE LA NORMALIDAD, PUBERTAD ADELANTADA Y PRECOZ

En la maduración sexual existen variantes de la normalidad como: la adrenarquia prematura idiopática, la telarquia precoz aislada, la menarquia precoz

aislada o la pubertad adelantada (entre los ocho y los nueve años en las niñas; entre los nueve y los 10 años en los niños). Se detallan en el ANEXO 2. (3)(6)

En aquellas personas en las que el fenómeno puberal comienza previamente al límite inferior de los intervalos de normalidad para cada sexo estaremos ante lo que denominamos **pubertad precoz** (antes de los ocho años en las niñas, y antes de los nueve años en los niños); y puede ser de origen central o periférico. (3)

La pubertad precoz central (PPC) o GnRH dependiente es más frecuente y está relacionada principalmente con factores genéticos y metabólicos; mientras que la periférica o GnRH independiente ocurre por la actividad de los esteroides sexuales sin intervención del eje hipotálamo-hipofisario. (3)

#### 1.4 FACTORES IMPLICADOS

- Los factores genéticos suponen el 50-80% de los determinantes del inicio de la pubertad, lo que explica la concordancia intrafamiliar y étnica. (3)
- Entre los factores exógenos que más influyen está un elevado Índice de Masa Corporal ( $IMC = \text{peso (kg)} / \text{talla (m)}^2$ ), que se relaciona con una mayor cantidad de grasa corporal productora de leptina; uno de los factores activadores de la secreción de GnRH en el hipotálamo. (7) También forman parte de este grupo los disruptores endocrinos (ANEXO 3), que podemos definir como sustancias químicas naturales o sintéticas que pueden interaccionar con los circuitos hormonales descritos.(7) En el ANEXO 4 se adjunta una hoja informativa que se entrega a las familias del área con información sobre sustancias que se ha demostrado que actúan como disruptores.



## 2. ESTADO ACTUAL DEL TEMA

Desde el siglo pasado se ha observado una tendencia hacia una aparición más precoz de la pubertad, relacionada sobre todo con la modificación del estilo de vida; con especial importancia de los aspectos nutricionales y hábitos sedentarios, responsables del incremento del IMC en la población. (7)

Sin embargo, aunque no se ha demostrado en estudios multicéntricos prospectivos, se ha visto que el intervalo entre la aparición de telarquia y la menarquia es cada vez más amplio; este proceso es sugerente de un mecanismo hormono-independiente en el que entran en juego los disruptores endocrinos. (7)

Actualmente disponemos de varios estudios realizados en España: el estudio longitudinal de la Fundación Andrea Prader observó la aparición de la telarquia a los 10,6 años, del desarrollo testicular a los 12,3 años y de la menarquia a los 12,7 años de media respectivamente. En un estudio longitudinal catalán se describe que en el 12% de los casos se desarrollaba la telarquia entre los ocho y nueve años. Finalmente, en otro estudio multicéntrico, se fijaba la edad de aparición de la telarquia en 8,8 años o 9,9 en algunos grupos étnicos. (8)(9)(10)(11)

El **Índice de Masa Triponderal** ( $IMT = \text{peso (kg)} / \text{talla (m)}^3$ ), es un elemento novedoso para la estimación de la grasa corporal. Estudios indican que tiene una precisión mayor que el IMC para estimar los niveles de grasa en niños y adolescentes de ocho a 17 años; por ello se ha propuesto para sustituir al IMC. (12)

En el tratamiento de la PPC se emplean desde hace 30 años agonistas de GnRH, que actúan uniéndose a los receptores hipofisarios y bloqueando el eje en edades en las que no debería haber actividad hormonal gonadal. En España el más

utilizado es la **triptorelina** (Decapeptyl®) de liberación prolongada vía intramuscular. Los pacientes candidatos a tratamiento son los que presentan PPC, no siendo válido en casos de pubertad precoz de causa periférica.

La retirada ha de hacerse a una edad adecuada para no perjudicar el correcto desarrollo, de forma individualizada; si bien suele hacerse cuando se alcanza una edad ósea de 12 años en niñas y 13 años en niños. (13)

### **3. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS**

Con este estudio tratamos de responder a las siguientes preguntas:

#### **3.1 OBJETIVO PRINCIPAL**

Analizar la frecuencia, evolución y características de la pubertad precoz en el área sanitaria III del Principado de Asturias cuyo centro de referencia es el HUSA.

#### **3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- Conocer si existe o no relación con la exposición a disruptores endocrinos y la aparición de pubertad y cuáles son los disruptores endocrinos que tienen mayor impacto en la aceleración de la pubertad.
- Evolución de casos de PPC en función de si se instaura tratamiento.

### **4. DISEÑO DEL ESTUDIO: MATERIAL Y MÉTODOS**

Se trata de un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo basado en el análisis de los pacientes estudiados por sospecha de PPC en el servicio de Pediatría del HUSA en el intervalo 2010-2016.

Para la correcta realización del estudio, el primer paso fue realizar la solicitud de aprobación del mismo por parte del *Comité de Ética de la Investigación del área sanitaria III del Principado de Asturias*. (ANEXO 5)

A continuación, se solicitó al laboratorio de bioquímica del HUSA los datos de los test de Luforan realizados desde 2010 hasta la actualidad.

A partir del resultado de los test y el análisis de las variables descritas en el ANEXO 6 se clasificaron los casos en PPC, pubertad adelantada y menarquia aislada. Así mismo, se revisaron las posibles patologías que pudieran tener relación con el adelanto puberal.

A partir de estas variables se calculó el IMT, la diferencia entre la talla genética y la talla adulta, el tiempo desde la retirada del tratamiento y la aparición de la menarquia; y la diferencia entre la edad cronológica y ósea al diagnóstico.

Para la estimación de la tasa de incidencia se consultaron los datos demográficos del área sanitaria III. El número total de niños y niñas comprendidos entre cero y nueve años de edad en el año 2015 era de 11234, de los cuales 5391 eran mujeres y 5843 varones. Se tomaron como referencia para nuestro estudio ya que, teóricamente, no habría diferencias estadísticamente significativas entre cada uno de los años estudiados. Dado que el rango de la población susceptible de padecer pubertad precoz es entre los cero a los ocho años y aproximadamente hay 1248 niños en cada intervalo de un año de edad; se calculó que la población final de niños entre cero y ocho años por año en el área III será de un total de **9986** niños (4792 mujeres y 5194 varones). (14)

Asimismo, se realizó el cálculo de las DE ( Z-score de los datos antropométricos) de todas nuestras variables para obtener unos valores comparables entre sí con las herramientas web de ENDOCRINO PED y las tablas del estudio longitudinal de Barcelona de Carrascosa sobre el IMT.

Seguidamente agrupamos los datos en gráficas y comenzamos a realizar el estudio descriptivo. A raíz de los resultados de nuestra muestra, estimamos la incidencia de la pubertad precoz y la comparamos con la incidencia nacional publicada por el grupo de trabajo de Pubertad de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP). (15)

El acceso a las historias clínicas se hizo por parte de una persona autorizada a ello y no se recogieron en ningún momento datos personales identificativos. El estudio no está financiado. No existen conflictos de interés en su realización.

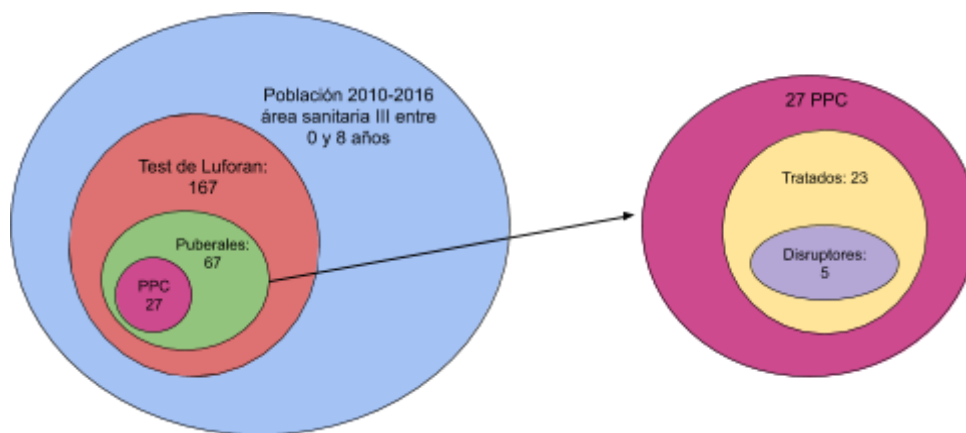
## **5. RESULTADOS**

Durante los años 2010 - 2016 se realizaron 167 test de estímulo con Luforan por sospecha de inicio de la pubertad.

Se obtuvo que 67 tenían una respuesta compatible con inicio puberal: 27 corresponden a PPC idiopática y 40 corresponden a pacientes mayores de ocho años; por lo que fueron clasificados como pubertad adelantada. Por otro lado, en 100 de los casos la respuesta no mostraba activación del eje hipotálamo-hipofisario permitiendo descartar en ese momento el inicio puberal, tres de ellos se corresponden con menarquias prematuras aisladas.

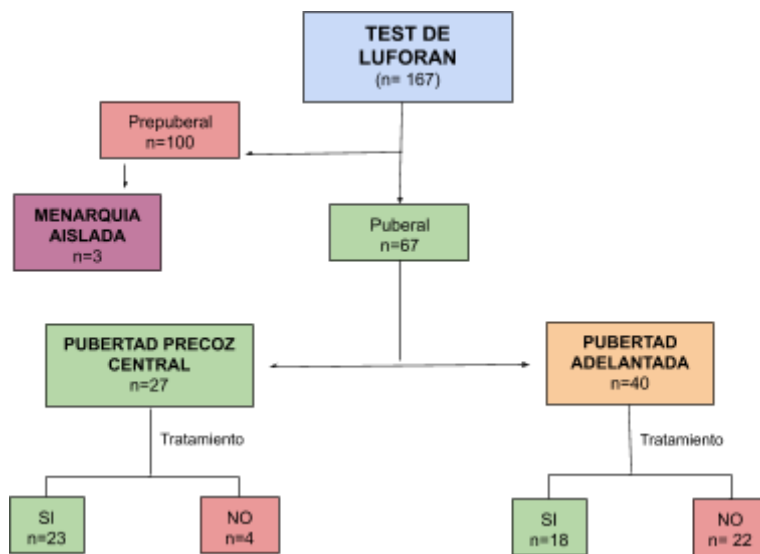
Con ello la incidencia estimada de PPC es de 3,86 /10000 casos por año (27/69902 niños en los 7 años estudiados).

De los 27 niños diagnosticados de PPC se trataron con Decapeptyl® a **23 (85,18%)**, mientras que **cuatro** no recibieron tratamiento (**14,81 %**); uno de ellos por preferencia de los padres a no ser tratado, en otro de los casos se decidió control estricto de peso, y los otros dos no se trataron porque el pronóstico de talla adulta no se veía afectada. **En cuanto al sexo**, un 92,59% de los casos diagnosticados son niñas.



**Figura 1.1.** Casos de PPC en relación a la población y los test de Luforan realizados y puberales.

**Figura 1.2.** Casos de PPC tratados y con exposición a disruptores.



**Figura 2.** Resultados de los test de Luforan, diagnósticos establecidos y tratamiento recibido.

## 5.1 ANTROPOMETRÍA

	MEDIANA	MEDIA	RANGO
TALLA (cm)	129	124,12	74 - 140,5
TALLA (DE)	0,54	0,22	(-5,84) - (+2,65)
PESO (kg)	27,5	26,61	16 - 40,6
PESO (DE)	0,23	0,84	(- 1,93) - (+2,45)
IMC (%)	16,83	16,95	13,72 - 20,57
IMC (DE)	-0,02	+0,03	(-0,95) - (+1,27)
IMT (KG/M <sup>3</sup> )	13,31	26,62	10,62 - 20,65
IMT (DE)	-0,05	0,01	(-4) - (+4)
DIFERENCIA EO - EC (años)	1,35	1,51	0 - 4

**Tabla 1.** Antropometría reflejada con distintas variables y unidades de medida al diagnóstico.

## 5.2 EDAD DE DIAGNÓSTICO

	MEDIANA (años)	MEDIA (años)	RANGO (intervalo años)
NIÑAS (N=25)	7	6,58	2 - 7,83
NIÑOS (N=2)	--	3,75	3 - 4,5
GLOBAL (N=27)	7	6,53	1,2 - 7,83

Tabla 2. Edad de diagnóstico de PPC por sexo expresada con media, mediana y rango.

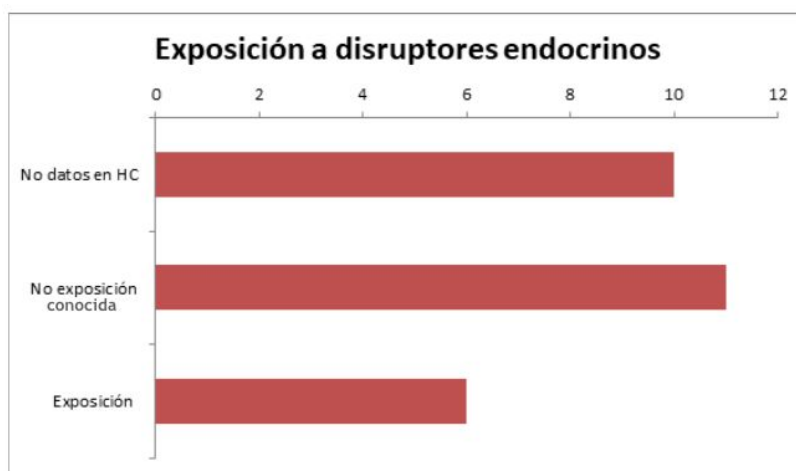
## 5.3 EXPOSICIÓN A DISRUPTORES

En la historia clínica de seis de los 27 pacientes con PPC se recoge explícitamente el **uso de posibles disruptores endocrinos (22,22%)**. Los más mencionados son los presentes en cremas y productos de aseo en cuatro de los casos (66,66%) y árbol de té en un caso.

Existe también una paciente con telarquia aislada y exposición a árbol de té que mejoró con la retirada, aunque años después evolucionó hacia una PPC.

En 11 casos refieren que no se conocía exposición a posibles disruptores endocrinos (40,7%) y en 10 historias clínicas no está recogido dicho dato. Es decir, de los 17 casos en los que consta que se preguntó por dicha exposición, se detectó en seis. También se recoge exposición en los tres casos de menarquia aislada; de ellos hablaremos a continuación.

Cabe destacar que, además, encontramos 20 casos de telarquias aisladas sin PPC asociada en las que existía exposición a disruptores, todas ellas revirtieron con la retirada de los mismos.



**Figura 3.** Exposición a disruptores endocrinos en los casos de PPC.

#### 5.4 CASOS DE MENARQUIA AISLADA

De los 167 pacientes, tres correspondían a menarquias aisladas de aparición previa a los ocho años, lo que supone un **1,81 %**; con una edad media de aparición de 5,14 años. En todos ellos se recoge la historia de exposición a disruptores: concretamente a botellas de plástico, toallitas higiénicas, geles, champús y cremas con parabenos. En el caso en el que la exposición era a botellas de plástico no hubo mejoría con la retirada de estos productos, mientras que en los otros casos sí hubo regresión.

#### 5.5 OTROS DIAGNÓSTICOS

Uno de los casos de PPC era una niña adoptada con origen en Senegal. Otra niña de República Dominicana fue diagnosticada de pubertad adelantada.

En dos casos (7,4%) se halló un quiste en la glándula pineal en la Resonancia Magnética Nuclear (RMN), sin embargo, no se considera la causa de la PPC. En el resto de los casos no se encontró patología en la RMN.

Una paciente diagnosticada PPC presenta enanismo acondroplásico (mutación G380R en el gen FGFR3).



## 5.6 TRATAMIENTO

Un 85% de los niños con PPC fueron tratados con triptorelina mensual.

La **edad media de inicio** del tratamiento de nuestra población a estudio es de 7,16 años, y la mediana 7,9 años, con un rango de 1,2 a 8,75 años.

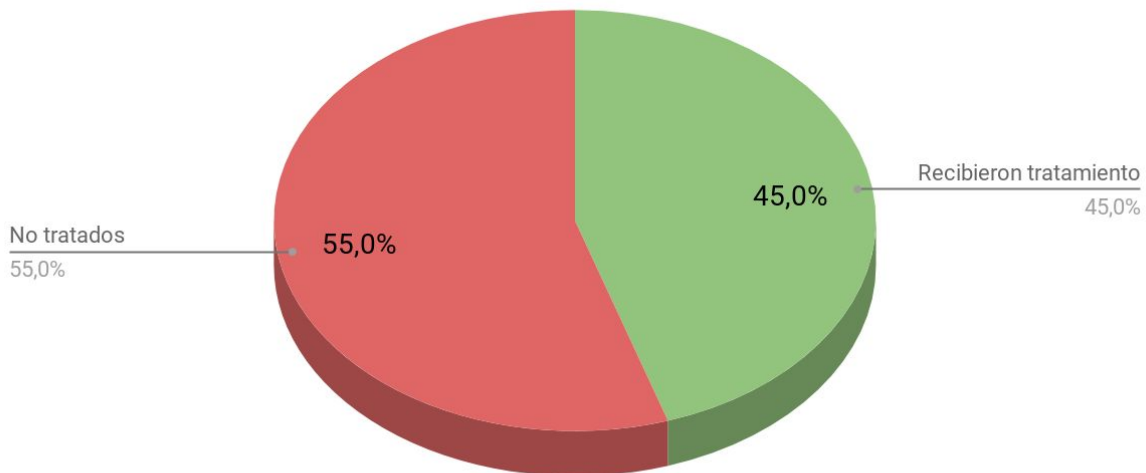
La **duración media** de tratamiento para los 20 casos que lo han finalizado fue de 2,56 y la mediana de 2,2 años; con un rango de 1,4 a 7,9. De los 23 casos que recibieron tratamiento, tres de ellos aún continúan siendo tratados.

En 13 de los casos que finalizaron el tratamiento disponemos de talla genética y talla adulta. La diferencia de esos valores presenta una mediana de -0,9 DE y rango de -2,22 a +1,63 DE. Solo en uno de los casos se desvía más de 2 DE.

Sobre la menarquia, se disponen de datos de 15 de las 25 niñas, con una media de edad de aparición a los 11,55 años, una mediana de 11 años y un rango de 10 a 13,8 años. De estas 15, en 11 de ellas conocemos el tiempo que transcurrió desde el fin del tratamiento: la mediana fue de 1,07 años, con un rango de 0,7 a 3 años. Tres de las menarquias recogidas corresponden a niñas no tratadas y en otro de los casos, no disponemos de la fecha de fin de tratamiento.

## 5.7 PUBERTAD ADELANTADA

Hay recogidos **40 casos** de pubertad adelantada de los 166 analizados lo que supone un 24,10%; de los cuales 22 no recibieron tratamiento (55 %) y 18 de los casos de pubertad adelantada fueron tratados con análogos de GnRh (45%).



**Figura 4.** Pubertad adelantada: tratamiento

## 6. DISCUSIÓN

Partiendo del análisis de los test de estímulo con LHRH (Luforan) realizados, hemos organizado y recogido los datos más importantes creando una base de datos depurada hemos podido detectar 27 casos que presentaban una PPC.

Para su clasificación hemos sido estrictos siguiendo los criterios establecidos de un patrón puberal (pico de LH >5 UI/L). (16)

Tal y como señalan otros estudios más amplios, como el del grupo de trabajo de pubertad de la SEEP, la PPC es una entidad poco frecuente. **Se estima en 1/5.000-1/10.000 recién nacidos vivos, más frecuente en niñas que en niños (10:1).** (2) En este estudio se ha obtenido una estimación de la tasa de incidencia de **3,86 por cada 10.000 niños al año.** Con los datos disponibles no podemos extrapolar la incidencia real de los casos de PPC por año, por lo que nos hemos centrado en un estudio puramente descriptivo.

**La mayoría** de los casos (25 de 27) **son niñas**, dato coincidente con todos los estudios nacionales e internacionales, con una proporción de 13:1.

Tan solo dos **niños** fueron diagnosticados en el HUSA entre 2010 y 2016. En los dos varones diagnosticados no se encontró causa subyacente por lo que también fueron clasificados como PPC idiopática. Cabe reseñar que en los niños que presentan signos de pubertad precoz es obligado realizar estudios de imagen para descartar causas orgánicas.

Entre las **causas secundarias**, las más frecuentes corresponden a patología del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal.

Es habitual que la edad de diagnóstico se sitúe próxima al inicio de la pubertad -lo más frecuente es que se encuentren entre siete y ocho años-, concretamente el **66,67%** de las pacientes de nuestro estudio. En cambio, los niños presentan una edad de presentación más temprana (en un caso a los tres y en el otro a los cuatro años y medio); pero puesto que solo hay dos casos no podemos extraer conclusiones.

A través de los test de Luforan con resultado puberal, encontramos **40 casos** de niñas entre 8-9 años y niños entre 9-10 años, siendo diagnosticados de pubertad adelantada. De esos niños, la mayoría no fueron tratados.

Se observa una mayor tendencia al tratamiento en los primeros años estudiados, hasta 2012; y sin embargo, en los años posteriores se optó mayoritariamente por un manejo conservador. La aplicación de protocolos actualizados es fundamental para evitar la variabilidad en la práctica clínica. No obstante, puede haber zonas grises que requieran la adaptación del protocolo a cada paciente. No podemos olvidar que tratamos pacientes y no enfermedades. Por

ello en algún caso la presión familiar, la situación de inmadurez psicológica o el mal pronóstico de talla podrían haber justificado decisiones de tratamiento fuera del protocolo.

Existe una vinculación estrecha entre metabolismo y reproducción, debido a señales periféricas que informan del estado nutricional al cerebro. Así, la obesidad se relaciona con adelanto y la desnutrición con retraso puberal. Clásicamente, se conocía la necesidad de alcanzar un peso crítico para tener la menarquia, que se estimaba en 37 kg. **La kisspeptina** es el mayor estimulador del sistema GnRH/gonadotropinas conocido hasta el momento.<sup>(7)</sup> El análisis que hemos hecho de peso, talla, IMC e IMT pretende analizar esa relación. Recientemente Carrascosa et al han publicado los valores de referencia de estos parámetros según la edad y sexo de niños sanos. Estos valores pueden ser de gran utilidad para la evaluación clínica de la obesidad en especial en la etapa prepuberal y la adolescencia, ya que se mantienen bastante estables. Por ese motivo, hemos utilizado este parámetro y comprobamos que las diferencias entre IMC e IMT para el mismo caso en ocasiones son muy amplias. Por ejemplo, en el caso de una niña de 7,83 años el IMC es de 18,26 kg/m<sup>2</sup> (+ 0,2 DE) mientras que el IMT es de 18,44 kg /m<sup>3</sup> (+ 4 DE). En otro caso, una niña de dos años tiene un IMC de 17,5 kg/m<sup>2</sup> (+ 1,24 DE), siendo su IMT de 16,89 kg/m<sup>3</sup> (- 2 DE). <sup>(12)</sup>

La talla media en el momento del diagnóstico corresponde con valores superiores al valor medio de su talla diana (+ 0,22 DE, -0,39 DE respectivamente); que puede interpretarse como consecuencia del estirón puberal.

La edad ósea (EO) se adelanta en relación con la edad cronológica (EC) por la acción de los esteroides sexuales sobre el cartílago de crecimiento, pudiendo condicionar su cierre precoz; lo que conlleva disminución de talla adulta. En algunos de nuestros pacientes con PPC no se apreciaba ese adelanto de la edad ósea en el momento del diagnóstico, lo que puede deberse a un **diagnóstico muy precoz**, y, por tanto, sin que se pueda apreciar en el momento del diagnóstico la acción de los estrógenos sobre el cartílago en la imagen radiográfica.

Queremos llamar la atención sobre la importancia de realizar una **historia clínica detallada**, en especial acerca de la posible exposición a disruptores endocrinos; ya que, si no se investiga dicha exposición, dado que por el momento no disponemos de un análisis de determinación; dichos casos seguirán siendo etiquetados como idiopáticos. En nuestro estudio en seis de los 17 pacientes con PPC (35%) se constató exposición a disruptores endocrinos. Además, en los tres casos de menarquia prematura aislada detectados también había dicha exposición. Es posible que el papel de los disruptores endocrinos sea incluso mayor, puesto que la respuesta inicial sobre la exposición a disruptores en ocasiones fue negativa y posteriormente, incluso años después, los padres se daban cuenta de alguna exposición que les había pasado desapercibida.

Además, analizando las historias clínicas vemos cómo a medida que se fue teniendo conocimiento sobre la influencia de los factores ambientales, aumentó el interrogatorio a los padres sobre su presencia en el entorno del niño, así como la educación sanitaria para evitar o reducir la exposición y que la situación no

progrese. Se detallan las recomendaciones sobre cómo realizar una historia clínica según expertos en ANEXO 8.

Así, hemos constatado que en todos los casos de la telarquia o menarquia aisladas Es el caso de una niña de cinco años con telarquia aislada que regresó al retirarle los disruptores endocrinos y posteriormente desarrolló una PPC, con 7,4 años. Asimismo, una exposición puntual al ser retirada puede hacer desaparecer los signos, pero una exposición más continuada -como en el caso citado- podría activar el eje central y desencadenar posteriormente una PPC. (1) (16)

La mayoría de los casos de PPC son de etiología idiopática, sin embargo, se han recogido algunos casos asociados a quiste de la glándula pineal, sobre todo en niñas. Sin embargo, no está claro si realmente existe una asociación entre PPC y los quistes o se trata de un hallazgo casual. (17) Se ha estudiado la existencia de relación ya que en ocasiones los tumores tienen origen hormonal apareciendo durante el embarazo o en mujeres adolescentes. Las teorías son:

- Efecto masa: el tumor comprime la glándula perdiéndose la inhibición del eje hipotálamo hipofisario.
- Alteración en la secreción de melatonina que aumentaría la producción de gonadotropinas.
- Secreción hormonal por algunos tumores.

El Registro Español de Pubertad Precoz, publicó en 2010 que existía un **riesgo 25 veces mayor de PPC** en niños y niñas adoptados de origen extranjero frente a la población nacida en España. Entre las posibles causas destacan: llegada

a un país con mejores condiciones socioeconómicas y nutricionales, menor estrés o la exposición a disruptores endocrinos, así como el cambio de estilo de vida desde condiciones adversas en la infancia a opulentas en el periodo prepuberal. **En nuestro estudio existía un caso de origen senegalés (PPC) y otro de origen dominicano (pubertad adelantada).** (16)

Varios estudios demuestran que el tratamiento con análogos de la GnRH tiene más efectividad para alcanzar el pronóstico de talla diana si se inicia antes de los seis años de edad y aquellos niños que presentan peor pronóstico de talla con respecto a talla diana al diagnóstico se beneficiarán en mejor medida del tratamiento pautado. (18) En el área III, la mayoría de niños con PPC fueron tratados según las guías, procurando empezar antes de los ocho años de edad de las niñas.

El objetivo del tratamiento es lograr una talla final en el rango de la Talla diana y que la menarquia se produzca entre nueve y 24 meses desde la finalización del tratamiento. En nuestro análisis hemos visto la **evolución en los criterios de tratamiento** a aquellos en que la pubertad se iniciaba a una edad precoz, en relación con los primeros años de nuestra base de datos (2010-2012). Se daba mayor importancia a las consecuencias psicológicas del adelanto puberal sobre los menores, con mayor presión y preocupación de los padres. Hoy en día estos procesos están más normalizados y causan menor impacto psicológico. Por ello, y con el descubrimiento de la influencia de los factores ambientales los niños que reciben tratamiento son un porcentaje menor.

En los casos en los que el tratamiento ha finalizado y disponemos de la talla adulta del adolescente, vemos que el tratamiento consigue igualar la talla genética esperada, considerándolo eficaz en el frenado del desarrollo puberal.

Entre las **limitaciones** de nuestro trabajo, cabe señalar las propias de todo estudio retrospectivo. Aunque nuestra búsqueda fue exhaustiva podría haber datos no recogidos en las historias clínicas; bien por desconocimiento (adopciones, no conocimiento de la influencia de disruptores endocrinos en la pubertad, etc.) o por falta de seguimiento (por ejemplo, en caso de la edad de inicio de la menarquia, talla y peso al alcanzar la edad adulta, etc.); o que no hemos localizado. En ocasiones, la respuesta sobre la exposición a disruptores en la primera consulta fue negativa y posteriormente, incluso años después, los padres comunicaban que se habían dado cuenta de alguna exposición. Dichos casos pueden no estar contabilizados en nuestro estudio.

Asimismo, la pandemia por Covid-19 nos ha impedido acceder a las historias clínicas para revisar datos que faltaban, así como la estratificación exacta de los casos anuales por lo que nos hemos visto obligados a hacer una extrapolación aproximada de la incidencia.

Por otra parte, cabe destacar como una **fortaleza** de nuestro estudio el elegir como parámetro de búsqueda el test de Luforan, fácilmente localizable; además, es reconocido actualmente como el patrón oro (*gold standard*) para el diagnóstico de PPC. No obstante, podría haber más casos derivados desde Atención Primaria por sospecha de pubertad precoz y que ya en la primera consulta los especialistas en Endocrinología Pediátrica consideraron que no iban a ser susceptibles de tratamiento farmacológico frenador por la edad, correspondiendo a una pubertad adelantada y, por tanto, no se hubiera realizado dicho test. Durante los años



estudiados dos especialistas atendían esos pacientes, siguiendo los mismos criterios en el manejo.

## 7. CONCLUSIONES

- La mayor parte de los casos de PPC de la población estudiada corresponden a causas idiopáticas.
- Es importante realizar una HC completa y detallada recogiendo también posibles causas exógenas (como la exposición a disruptores endocrinos), así como las pruebas complementarias; tanto de laboratorio (test de Luforan) como la RMN y la ecografía pélvica para llegar al diagnóstico de PPC.
- El tratamiento es efectivo mediante el frenado del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal alcanzando la talla adulta con valores adecuados para su talla genética.
- Existe una evolución en los criterios diagnósticos, en cuanto a la influencia de las consecuencias psicológicas como a los factores ambientales, con una reducción del porcentaje de tratados frenando el eje.
- Gran parte de las telarquias y menarquias precoces aisladas se deben a uso de disruptores endocrinos, y con su retirada se puede frenar (e incluso en algunos casos revertir) el avance.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

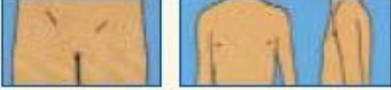
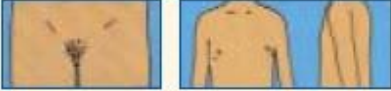
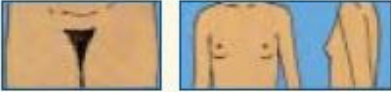


- (1) Soriano-Guillén, L. Normal puberty and variants of normality. *Pediatría Integral* 2015. 19 (6); 380-8.
- (2) Lechuga Campoy. J.L. Concepto clasificación y diagnóstico de la pubertad precoz. SEEP [Internet] 2005 [consultado el 15 marzo 2020]. Symposium Pubertad Precoz; 3-5. Disponible en:  
[https://seep.es/images/site/publicaciones/protocolos/Pubertad\\_Precoz\\_Symposium.pdf](https://seep.es/images/site/publicaciones/protocolos/Pubertad_Precoz_Symposium.pdf)
- (3) Ibáñez Toda L, Sanz Marcos N. Talla baja. Pubertad precoz y pubertad adelantada. AEPAP [Internet]. Congreso de Actualización Pediatría 2019. 2019 [consultado 20 febrero de 2020] 16; 101-19. Disponible en:  
[https://www.aepap.org/sites/default/files/pags.\\_101-120\\_talla\\_baja.pdf](https://www.aepap.org/sites/default/files/pags._101-120_talla_baja.pdf)
- (4) Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4:265-74.
- (5) Soriano-Guillén, L., Argente, J. Pubertad precoz central: aspectos epidemiológicos, etiológicos y diagnóstico-terapéuticos. *Anales de pediatría* [Internet]. 2011 [consultado el 20 febrero 2020]. 74. (5). Disponible en:  
<https://www.analesdepediatría.org/es-pubertad-precoz-central-aspectos-epidemiologicos-articulo-resumen-S1695403310005096>
- (6) Corripio Collado R., Pérez Sánchez J. Pubertad precoz y retrasada. *Endocrinología Pediátrica AEP* 2018, Continuum. [Internet]. [consultado 24 abril 2020]. Disponible en:  
[https://continuum.aeped.es/files/guias/Material\\_descarga\\_unidad\\_2\\_endocrinologia.pdf](https://continuum.aeped.es/files/guias/Material_descarga_unidad_2_endocrinologia.pdf)
- (7) Soriano-Guille L., Argente J. Central precocious puberty, functional and tumor-related. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2019; 33: 1-21.
- (8) Kaplowitz P., Bloch C, and the Section on Endocrinology. Evaluation and referral of children with signs of early puberty. *AAP* 2016; 137: 1-8.
- (9) Martí-Henneberg C., Vizmanos B. The duration of puberty in girls is related to the timing of its onset. *J Pediatr* 1997 ; 131 :618-21.
- (10) Herman-Giddens M.E., Slora E.J., Wasserman R.C., Bourdony C.J., Bhopkar M.V., Koch G.G. 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: 505-12.
- (11) Ibáñez Toda ,L. Alteraciones de la pubertad. *AEPap*. 17º Congreso de Actualización Pediatría . 2020; 219-232.

- (12) Carrascosa A., Yeste D., Moreno-Galdó A., Gussinyé M., Fernández A., Clemente M. et al. Índice de Masa Corporal e Índice de Masa Triponderal de 1.453 niños no obesos ni malnutridos de la generación del milenio.. An Pediatr [Internet] 2018 ;89: 137-143. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-pdf-S1695403318300158>
- (13) Marcos Salas M. V., Ibáñez Toda L. Pubertad precoz y pubertad adelantada. AEPap. [Internet] 2015 [consultado el 20 enero 2020]; 95-105. Disponible en: <https://www.aepap.org/sites/default/files/cursoaepap2015p95-105.pdf>
- (14) Consejería de Sanidad, Sadei. Población del padrón municipal 2015 según el Mapa Sanitario de Asturias [Internet]. Principado de Asturias: Dirección general de planificación sanitaria; 2017 [revisado; consultado 18 febrero 2020]. Disponible en: [https://www.astursalud.es/documents/31867/36147/Poblacion\\_+Padron\\_Map\\_a\\_Sanitario\\_2015.pdf/68916d45-6a63-d8fb-f3e6-a511833b7321](https://www.astursalud.es/documents/31867/36147/Poblacion_+Padron_Map_a_Sanitario_2015.pdf/68916d45-6a63-d8fb-f3e6-a511833b7321)
- (15) Martínez-Aedo Ollero M.J, Godoy Molina E. Pubertad precoz y variantes de la normalidad. AePED protocolos [Internet] 2019 [Consultado 1 mayo 2020]; 1:239-52. Disponible en: [https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/15\\_pubertadp.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/15_pubertadp.pdf)
- (16) Pozo Roman J, Muñoz Calvo MT. Pubertad precoz y retraso puberal. Pediatr Integral [Internet] 2015 ; XIX: 389-410. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2015-07/pubertad-precoz-y-retraso-puberal/>
- (17) García Amorín Z, Rodríguez Delhi C, Soriano Guillén L, Suárez tomás JI , Riaño Galán I. Implicación de los quistes de la glándula pineal en la patogenia de la pubertad precoz central. An Pediatr 2010 ; 72: 420–423.
- (18) Martín Díaz MJ, Soriano Guillén L, Muñoz Calvo MT, Pozo Román J, Argente Oliver J. El tratamiento con triptorelina en las niñas con pubertad precoz central provoca incremento del índice de masa corporal. An Pediatr [Internet] 2006 ; 65: 428-33. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-el-tratamiento-con-triptorelina-ninas-articulo-13094248>

## ANEXOS





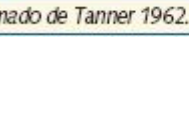
### 1- Estadios de Tanner

Figura 2. Escalas de Tanner en niñas.

	<b>Estadio 1.</b> Pecho infantil, no vello púbico.
	<b>Estadio 2.</b> Botón mamario, vello púbico no rizado escaso, en labios mayores.
	<b>Estadio 3.</b> Aumento y elevación de pecho y areola. Vello rizado, basto y oscuro sobre pubis.
	<b>Estadio 4.</b> Areola y pezón sobreelevado sobre mama. Vello púbico tipo adulto no sobre muslos.
	<b>Estadio 5.</b> Pecho adulto, areola no sobreelevada. Vello adulto zona medial muslo.

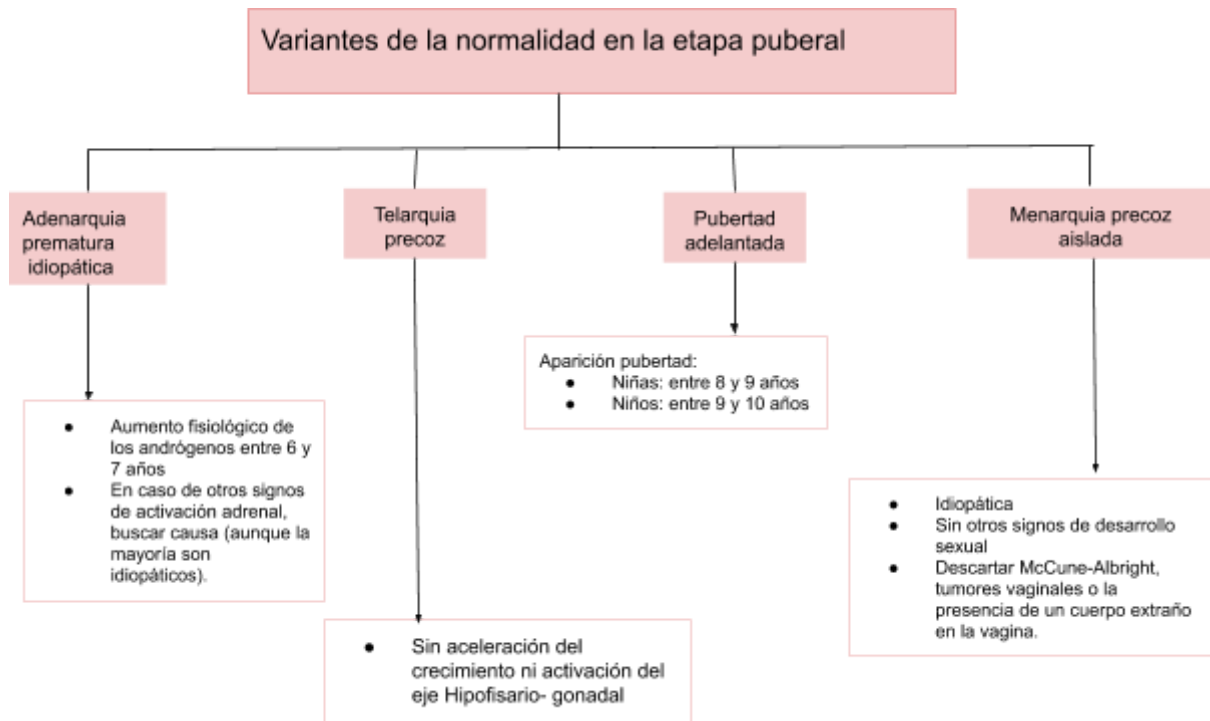
Tomado de Tanner 1962.

Figura 3. Escalas de Tanner en niños.

	<b>Estadio 1.</b> Sin vello púbico. Testículos y pene infantiles.
	<b>Estadio 2.</b> Aumento del escroto y testículos, piel del escroto enrojecida y arrugada, pene infantil. Vello púbico escaso en la base del pene.
	<b>Estadio 3.</b> Alargamiento y engrosamiento del pene. Aumento de testículos y escroto. Vello sobre pubis rizado, grueso y oscuro.
	<b>Estadio 4.</b> Ensanchamiento del pene y del glande, aumento de testículos, aumento y oscurecimiento del escroto. Vello púbico adulto que no cubre los muslos.
	<b>Estadio 5.</b> Genitales adultos. Vello adulto que se extiende a zona medial de muslos.

Tomado de Tanner 1962.

## 2- Variantes de la normalidad en la etapa puberal



## 3- Principales disruptores endocrinos en el medio ambiente

### Disruptores hormonales

**1**

**Fenoles**  
Bisfenol A, Parabenos, Benzofenoles, Triclosán

**Se utiliza para para**  
Protección de envases alimentarios  
Dan forma y resistencia a los plásticos

**Se encuentran en**  
Tickets, botellas de agua, conservas, juguetes.  
Cosméticos, productos capilares, protector solar.  
Detergentes, textiles, productos de limpieza, material escolar.

**2**

**Ftalato**

**Se utiliza para**  
Incrementar la flexibilidad de los plásticos

**Se encuentran en**  
Embalajes, productos de higiene personal, juguetes, cosméticos, insecticidas, aspirina, aparatos médicos.

**3**

**Bifenilos policlorados (PCB)**

**Se utiliza para**  
Antiinflamable, aislante térmico, estabilizador

**Se encuentran en**  
Pintura, productos eléctricos, extintores, pigmentos, tinta, papel de albarán.

**4**

**Bromados (BFR)**

**Se utiliza para**  
Retardantes de llama, inhiben la combustión

**Se encuentran en**  
Aislantes, muebles, alfombras, polvo, sillas de bebé, piezas de plástico de equipo electrónico.

**5**

**Perfluorados**

**Se utiliza para**  
Aplicaciones industriales

**Se encuentran en**  
Envases y papel, textiles, cuero, fotografía, limpieza, cosméticos, pescado, marisco, bolsas de palomitas de microondas

#### 4- Hoja informativa para las familias con recomendaciones sobre disruptores

1- Evite los artículos de policarbonato o cloruro de polivinilo, especialmente cuando están hechos para almacenar alimentos o estén en contacto con niños. Es preferible utilizar botellas o recipientes de vidrio para almacenar bebidas.

2- Reduzca el consumo de alimentos enlatados y comidas procesadas (muchas latas llevan capa plástica con bisfenol A). Es preferible consumir frutas y verduras frescas que congeladas.

3- Compre envases libres de ftalatos o bisfenol A siempre que sea posible. Evite envases de plástico marcados con los números 3 (PVC, vinilo), 6 (espuma de poliestireno) o 7 (algunos contienen bisfenol A). Los marcados con el número 1 no deben reutilizarse. Evite el film de PVC y manipular en exceso tickets térmicos (bisfenol A).

4- No utilice recipientes de plásticos para calentar alimentos o bebidas ni para contenerlos calientes.

5- Lávese las manos con frecuencia.

6- Evite antiadherentes (Teflón) en utensilios de cocina.

7- Evite insecticidas en su casa y alrededores.

8- No dé a sus hijos juguetes o mordedores de plástico sin comprobar su composición.

9- Pele y lave frutas y verduras.

10- Consuma productos de temporada y proximidad a ser posible orgánicos.

11- Utilice productos de higiene libres de parabenos, perfumes, ftalatos y fenoxietanol (0%). No utilice toallitas higiénicas.

12- Evite la aplicación de árbol de té.

## 5 - Aprobación tras la solicitud al Comité de Investigación del Hospital San Agustín



SERVICIO DE SALUD  
DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS

GERENCIA ÁREA SANITARIA III

Avilés, 9 de marzo de 2020

Tras la revisión de la documentación remitida se procede a la autorización por la Gerencia del Área Sanitaria III a la realización del estudio investigación **“Características clínicas y epidemiológicas de la pubertad precoz”** realizado por las investigadoras Laura Valdés Rodríguez, Angélica Pérez Artime e Ismael Fernández Cuervo, siendo tutorizadas por la Dra. Ana Cristina Rodríguez Delhi del Servicio de Pediatría del Área III.

El estudio cumple los requisitos necesarios para llevarse a cabo, incluyendo el compromiso del equipo investigador de tratar los datos de acuerdo con la normativa vigente, especialmente, el Reglamento General de Protección de Datos y la Ley de Autonomía del Paciente y de Derechos y Obligaciones en Materia de Información y Documentación Clínica.

Fdo: Ricardo de Dios del Valle  
Gerente del Área Sanitaria III



6- Plantilla de datos principales recogidos de las HC en casos de PPC.

- NHC:
- Fecha de nacimiento: \_\_/\_\_/\_\_\_\_
- Sexo: varón  mujer
- TDF:
- Menarquia materna:
- Edad aparición PPC:
- EC a la exploración física: \_\_
- Talla: \_\_ cm \_\_ DE // Peso: \_\_ kg \_\_ DE // IMC: \_\_
- Tanner: S P A
- Luforan: FSH \_\_ LH \_\_ // PROCRIN: FSH \_\_ LH \_\_
- EO-EC: \_\_
- ECO pélvica: puberal  prepuberal
- Diagnóstico:

Si recibieron tratamiento:

- Al inicio: Edad: \_\_ // Peso: \_\_ // Talla: \_\_
- Al final: Edad: \_\_ // EO: \_\_ // Peso: \_\_ // Talla: \_\_

- EC Menarquia: \_\_
- Tiempo desde fin tto hasta menarquia: \_\_
- Últ. Talla : \_\_ cm
- EC Últ. Talla: \_\_ años
- Últ. Peso: \_\_ kg
- Observaciones:



## 7- Datos antropométricos en DE

TALLA (DE)	PESO (DE)	IMC (DE)	IMT (DE)	DIFERENCIA EO-EC(años)
1,51	0,49	-0,09	-0,5	4
2,24	2,55	1,24	-2	4
-1,86	-0,91	0,13	1,25	0,75
2,65	2,45	1,27	0,5	1,08
-1,09	-0,46	0,03	0,75	-
2,08	1,88	1,13	1,25	0,86
1,11	0,29	-0,16	-0,25	1,7
1,65	1,72	1,18	13	1,43
-0,74	-0,47	-0,21	0,25	1,85
-1,02	-0,33	0,11	0,9	1,35
0,54	-0,81	-0,82	-1,5	2
1,38	0,23	-0,22	-0,75	0,83
-5,84	-1,93	0,2	4	3
0,37	-0,31	-0,52	-0,9	0
0,22	0,24	0,22	0,8	1,41
0,25	-0,27	-0,55	-0,1	1,25
0,79	-0,31	-0,72	-4	-
-1,69	-1,46	-1,04	-0,9	1
0,09	19	0,2	0,5	0
0,63	-0,25	-0,56	-0,9	1,5
-0,92	-0,97	-0,87	-0,75	3,17
1,39	0,51	-0,02	-0,4	3
-1,5	-1,52	-0,95	-1,5	1
0,05	1,05	0,99	1,3	0,5
1,19	1,54	1,17	1,2	1,7
1,29	0,26	-0,25	-0,3	0
1,24	0,48	-0,02	0	0,43

## 8- Anamnesis detallada para el diagnóstico de PPC <sup>5</sup>

- Inicio de la telarquia/aumento en volumen testicular.
- Inicio de la pubarquia.
- Sangrado vaginal: sí, no, periodicidad.
- Cefalea u otros signos de hipertensión intracraneal.
- Antecedentes familiares: Talla y menarquia de la madre. Talla y pubertad del padre. Antecedentes de pubertad precoz. Antecedentes personales: Perinatales. Enfermedades previas.
- Historial de disruptores hormonales: medicamentos, fitoestrógenos y cremas de estrógenos

En cuanto a la exploración física es conveniente realizar: antropometría (incluyendo velocidad de crecimiento e IMC), observación de la piel: manchas café con leche, estrías, acantosis; focalidad neurológica y fondo de ojo; palpación abdominal. Estadio puberal de Tanner.

Las pruebas de laboratorio que se deben realizar son: test de LHRH (test de Luforan), determinación de gonadotrofinas basales, testosterona y 17- $\beta$ -estradiol, DHEA y 17-OH-progesterona,  $\beta$ -hCG, T4 libre y TSH.

Como pruebas de imagen se deberán incluir: Edad ósea mediante radiografía de muñeca, ecografía pélvica, RM hipotálamo-hipofisaria.

En caso de agregación familiar podrán realizarse otros estudios más específicos.