

Análisis de la incidencia de pubertad precoz central tratada con análogos de hormona liberadora de gonadotropina. Impacto de la pandemia por COVID-19

María Benedetto^a , Valentina Riveros^a, Alfredo Eymann^a , Sergio Terrasa^b , Guillermo Alonso^c 

RESUMEN

Introducción. Desde inicios de la pandemia por coronavirus 2019 (COVID-19), fue comunicado en varios países un incremento de las consultas de niñas con pubertad precoz central idiopática (PPCI), sin que contáramos con datos argentinos. Este aumento estaría vinculado con los cambios en el estilo de vida y los niveles de estrés resultantes del aislamiento que afectó particularmente a la población infantil.

Objetivos. 1) Describir la evolución de la incidencia de PPCI con requerimiento de inhibición del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (EHHG) en niñas entre 2010 y 2021 en una cohorte del Área Metropolitana de Buenos Aires. 2) Comparar las características de las niñas, con dicho diagnóstico realizado durante la pandemia, con las de un grupo control.

Métodos. Serie de tiempo interrumpida y estudio de casos y controles.

Resultados. La incidencia anual fue estable entre 2010 y 2017. Desde 2017 hubo un ascenso anual que promedió el 59,9 % (IC95 % 18,6-115,5) y pareciera haberse acelerado durante la pandemia. Constatamos asociación entre haber desarrollado PPCI y haber requerido tratamiento inhibitorio entre el 01 de junio de 2020 y el 31 de mayo de 2021, y dos variables: edad de menarca materna (OR 0,46; IC95 % 0,28-0,77) y antecedente familiar de PPCI (OR 4,42; IC95 % 1,16-16,86).

Conclusión. Evidenciamos desde 2017 un aumento significativo en la incidencia de PPCI con requerimiento de inhibición del EHHG. El incremento en la exposición a diversos desencadenantes ambientales durante la pandemia por COVID-19 podría haber ejercido mayor influencia en las niñas con alguna predisposición genética.

Palabras clave: pubertad precoz; pandemias; SARS-CoV-2; aislamiento social; COVID-19.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02849>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02849.eng>

Cómo citar: Benedetto M, Riveros V, Eymann A, Terrasa S, Alonso G. Análisis de la incidencia de pubertad precoz central tratada con análogos de hormona liberadora de gonadotropina. Impacto de la pandemia por COVID-19. Arch Argent Pediatr 2023;121(3):e202202849.

^a Servicio de Clínica Pediátrica; ^b Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria. Departamento de Investigación; ^c Sección Endocrinología Pediátrica; Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Guillermo Alonso: guillermo.alonso@hospitalitaliano.org.ar

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 8-9-2022

Aceptado: 1-11-2022



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

Se denomina pubertad precoz en niñas al desarrollo y progresión de cambios puberales antes de los 8 años de edad. También se sugiere evaluación y/o tratamiento a niñas con rápida progresión de estos cambios aun cuando hayan comenzado después de los 8 años.^{1,2}

Los mecanismos que inician la pubertad incluyen un sistema neuroendocrino que culmina con el aumento de la secreción pulsátil de hormona liberadora de gonadotropinas hipotalámica. Estos sistemas están regulados por variables genéticas y ambientales.³⁻⁵

En marzo de 2020, la pandemia por coronavirus 2019 (COVID-19) determinó que diferentes Gobiernos tomarán medidas que implicaron aislamiento social. En Argentina, se instrumentó el cierre de actividades escolares presenciales, restricción a actividades recreativas y confinamiento domiciliario entre el 20 de marzo y el 30 de noviembre de 2020. En algunas regiones del país, las clases escolares no retornaron a su actividad plena sino hasta julio de 2021. Estas medidas tuvieron impacto económico, social y psicológico en la población en general y en la población pediátrica en particular.⁶⁻⁹

En niños, niñas y adolescentes, se evidenciaron cambios en los hábitos alimentarios, aumento del tiempo de exposición a pantallas, conductas sedentarias, alteraciones en ciclo sueño-vigilia y síntomas relacionados con estrés.^{10,11}

En los meses que siguieron al inicio del aislamiento social, preventivo y obligatorio (ASPO), los pediatras endocrinólogos percibieron un incremento de las consultas relacionadas con el desarrollo puberal precoz o acelerado. Inicialmente, estudios italianos reportaron aumentos en la incidencia de pubertad precoz en relación con años precedentes y algunos trabajos lo relacionaron con cambios en los hábitos de los niños.^{12,13}

Dados estos antecedentes, y debido a la percepción de los profesionales de la Sección de Endocrinología Pediátrica de nuestra institución,¹⁴ investigamos en forma sistemática cambios en la incidencia de pubertad precoz en nuestro contexto.

Nos propusimos como objetivos describir la incidencia de pubertad precoz en niñas entre 2010 y 2021, y las características demográficas, clínicas y de estilo de vida de niñas con diagnóstico de pubertad precoz que requirieron ser medicadas con análogos de hormona

liberadora de gonadotropinas (aGnRH) durante la pandemia, y compararlas con un grupo control.

MÉTODOS

El diseño de esta investigación incluyó, por un lado, una serie de tiempo interrumpido con un análisis de regresión de *joinpoint* para describir las modificaciones en la incidencia de pubertad precoz en niñas entre 2010 y 2021.

Por otro lado, se realizó un diseño de casos y controles para comparar las características demográficas y de estilo de vida de las niñas que iniciaron tratamiento con aGnRH por diagnóstico de pubertad precoz durante la pandemia con las de las niñas sin diagnóstico de pubertad precoz durante el mismo período.

Se definió pubertad precoz central idiopática (PPCI) a la aparición de telarca antes de los 8 años con alteración de los niveles de gonadotropinas basales (LH > 0,4 U/L, quimioluminiscencia) y/o estimuladas por hormona liberadora de hormona luteinizante (LH > 4 U/L o relación LH/FSH pico > 0,4), y/o cambios ecográficos compatibles con el diagnóstico (longitud uterina > 39 mm). La decisión de iniciar tratamiento con aGnRH estuvo restringida a una rápida progresión, impacto psicoemocional o impacto significativo en la predicción de talla adulta.

Fueron consideradas casos incidentes las niñas que recibieron el diagnóstico de PPCI e iniciaron tratamiento con aGnRH entre el 01 de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2021. Fueron excluidas las niñas con pubertad precoz central neurogénica o pubertad precoz periférica.

Para el estudio de casos y controles, fueron consideradas casos las niñas con diagnóstico de PPCI e inicio de tratamiento con aGnRH entre el 01 de junio de 2020 y el 31 de mayo de 2021. Se excluyó a todas aquellas con patologías asociadas, comorbilidades complejas y a aquellas cuyos padres se negaron a participar del estudio. De la misma cohorte fueron seleccionadas en forma aleatoria por cada caso dos controles de la misma edad, que durante el mismo período no tuvieron PPCI.

El equipo investigador validó la clasificación de cada paciente como caso o control a través de un proceso de revisión de la historia clínica electrónica.

El estudio se desarrolló en un hospital universitario que atiende mayormente a pacientes del Área Metropolitana de Buenos Aires. Cuenta con un seguro de salud en el que sus pacientes

se comportan como una cohorte semicautiva y dispone de una farmacia que dispensa todos los medicamentos de alto costo (aGnRH).

Se analizaron las siguientes variables: edad, índice de masa corporal (IMC), antecedente familiar de pubertad precoz, edad de menarca materna, patrón de maduración sexual del padre, uso de recipientes plásticos para calentar alimentos, uso de cosméticos presentes en el hogar y horas diarias de sueño.

También fue recabada información sobre cambios durante los tres meses previos al comienzo del aGnRH (en los casos) o durante agosto, septiembre y octubre de 2020 (en los controles) en otras cuatro variables: cambios en la dieta, puntaje de clima familiar percibido por los padres, cantidad de horas diarias de uso de pantallas y de actividad física.

Fuente de recolección de datos

Las pacientes con diagnóstico de PPCI bajo tratamiento con aGnRH durante el período 2010-2021 fueron identificadas a través de los registros de la farmacia centralizada de nuestra institución y de la revisión de las historias clínicas.

Los datos relacionados con el estilo de vida de las pacientes incluidas en el estudio de casos y controles fueron recolectados a través de entrevistas telefónicas en enero 2022, mediante un cuestionario diseñado a los fines de este estudio (*Material suplementario*).

Análisis estadístico

Para la serie de tiempo interrumpida, se calculó la incidencia de pubertad precoz mediante el cociente entre los nuevos casos (numerador) y el total de niñas de 6 a 9 años de edad del padrón del seguro de salud a la mitad de cada período (denominador). Se realizó un análisis de regresión de *joinpoint*,¹⁵ que estima su porcentaje anual de cambio y la potencial significancia estadística de algún eventual cambio en la pendiente.

Para el estudio de casos y controles, se evaluó la asociación entre el desarrollo o no de PPCI y características potencialmente vinculadas a través de una regresión logística (variables categóricas) y mediante la comparación de la diferencia entre las medias de ambos grupos (variables continuas).

El cálculo del tamaño muestral para el estudio de casos y controles se realizó de acuerdo a la bibliografía,¹² asumiendo una desviación estándar de 1,5 horas en el tiempo de exposición

a pantallas en ambos grupos. Se estimó que 22 casos y 44 controles (ratio 1:2) permitirían contar con un poder del 90 % para detectar una diferencia de al menos 90 minutos diarios en la exposición a pantallas entre ambos grupos.

De acuerdo a su distribución, las variables numéricas fueron resumidas a través de medidas de tendencia central (mediana o media) y de dispersión (intervalo intercuartílico: IIC o desviación estándar: DE). Las variables categóricas fueron resumidas a través de proporciones.

Se utilizaron los programas estadísticos de STATA 13.0 y *Joinpoint Trend Analysis Software* 4.9.

Se implementó un proceso oral de consentimiento y/o asentimiento informado. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de nuestra institución (número de expediente PRIISA.BA: 5494; protocolo: 6162).

RESULTADOS

En el análisis de la serie de tiempo interrumpida, fueron identificadas 102 niñas que recibieron tratamiento con aGnRH por el diagnóstico de PPCI. La mediana de edad de inicio de tratamiento fue de 8,5 años (IIC 7,9-8,8).

La incidencia anual (nuevos casos/1000 niñas susceptibles por año) de pubertad precoz con requerimiento de inhibición del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (EHHG) se mantuvo estable entre 2010 y 2017, con un porcentaje anual de cambio que promedió el 0,2 % (IC95% -11,7-13,7). A partir de 2017, se advirtió un aumento sostenido en la incidencia con un porcentaje anual de ascenso que promedió el 59,9 % (IC95% 18,6-115,5) (*Tabla 1 y Figura 1*).

En el análisis de los casos y controles, los casos fueron 27 niñas, que comenzaron el tratamiento con aGnRH durante el ASPO. El grupo de controles estuvo integrado por 56 niñas.

Fueron invitadas a la entrevista telefónica 150 familias y aceptaron participar 83 niñas (tasa de respuesta del 53 %) (*Tabla 2*).

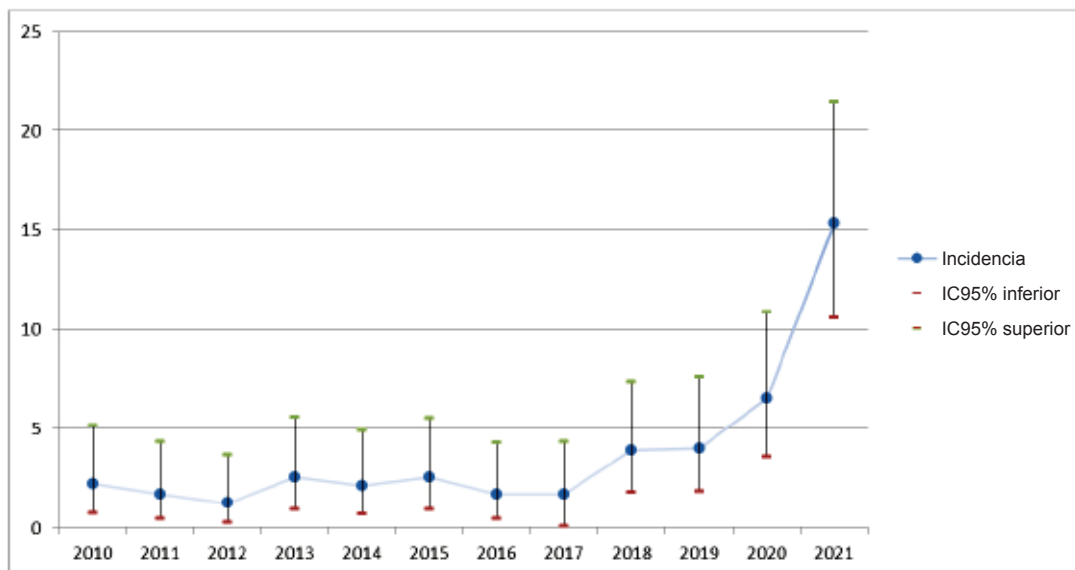
Se encontró asociación significativa entre haber desarrollado PPCI y dos variables: edad de menarca materna (OR 0,46; IC95% 0,28-0,77; $p = 0,003$) y antecedente familiar de pubertad precoz (OR 4,42; IC95% 1,16-16,86; $p = 0,003$) (*Tabla 2*). Por otra parte, no encontramos diferencias en IMC, exposición a agentes exógenos, actividad física, uso de pantallas, tiempo de sueño o clima familiar.

TABLA 1. Número de casos anuales de pubertad precoz con requerimiento de inhibición farmacológica del eje hipotalámico-hipófiso-gonadal, población susceptible en cada período (número de niñas de 6 a 9 años de edad en cada período sin diagnóstico de pubertad precoz) e incidencia anual de pubertad precoz cada 1000 niñas

Año	Casos por año	Número de niñas susceptibles	Incidencia anual por cada 1000 niñas de 6 a 9 años	IC95%
2010	5	2276	2,2	0,7-5,1
2011	4	2353	1,7	0,5-4,4
2012	3	2400	1,3	0,3-3,7
2013	6	2354	2,6	0,9-5,5
2014	5	2384	2,1	0,7-4,9
2015	6	2377	2,5	0,9-5,5
2016	4	2379	1,7	0,5-4,3
2017	4	2355	1,7	0,1-4,3
2018	9	2319	3,9	1,8-7,4
2019	9	2245	4	1,8-7,6
2020	14	2156	6,5	3,6-10,9
2021	33	2154	15,3	10,6-21,5

IC95%: intervalo de confianza del 95 %.

FIGURA 1. Tendencia en la incidencia anual (nuevos casos/1000 niñas susceptibles) de pubertad precoz con requerimiento de inhibición del eje hipotalámico-hipófiso-gonadal en una cohorte de niñas de 6 a 9 años



IC95%: intervalo de confianza del 95 %.

DISCUSIÓN

Nuestro estudio mostró que la incidencia anual de pubertad precoz con requerimiento de inhibición del EHHG se mantuvo estable hasta 2017, año en el que comenzó a aumentar sostenidamente, con un porcentaje anual de ascenso que promedió el 59,9 % (IC95% 18,6-115,5).

Tomando como referencia los cinco años previos a la pandemia, Stagi y col.,¹² comunicaron un aumento del número de casos de PPCI y también de la velocidad de la progresión de la pubertad. Por otro lado, Verzani y col., también en un único centro de Italia,¹³ documentaron un aumento del 108 % en el número de consultas de niñas con sospecha de desarrollo puberal precoz

TABLA 2. Características de las pacientes incluidas en el estudio de casos y controles. Asociación entre el desarrollo de pubertad precoz con requerimiento de inhibición del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal

Variables numéricas (DE)	Casos (n = 27)	Controles (n = 56)	Diferencia ^c (IC95%)	p
Edad (años) ^a	8,1 (1)	8,1 (1,35)	0,01 (-0,56-0,59)	0,96
Índice de masa corporal en kg/m ²	17,8 (2,9)	17,7 (2,6)	-0,09 (-1,37-1,17)	0,88
Menarca materna en años	12,3 (1,1)	13,2 (1,2)	0,92 (0,37-1,48)	<0,01
Puntaje de clima familiar (0 a 10) ^b	7,6 (0,8)	7,6 (1,3)	0,06 (-0,61-0,49)	0,84
Horas de actividad física	1,2 (0,7)	1,56 (1)	0,36 (-0,09-0,81)	0,11
Horas de pantalla por día	5,1 (2,3)	5,1 (1,7)	0,03 (-0,98-0,91)	0,94
Horas de sueño				
Prepandemia	9,5 (0,9)	9,2 (1)	0,27 (-0,77-0,23)	0,29
Intrapandemia	9,6 (1)	9,7 (1)	0,13 (-0,36-0,62)	0,6
Modificación	0,1 (0,8)	0,51 (1,3)	0,39 (-0,19-0,98)	0,18
Variables categóricas (%)	Casos (n = 27)	Controles (n = 56)	Asociación ^d (OR) (IC95%)	p
Antecedente familiar de PPCI	7/26 (26,9)	4/52 (7,7)	4,4 (1,2-16,9)	<0,01
Desarrollo puberal del padre				
Precoz	1/27 (3,7)	1/56 (1,8)	0,5 (0,03-8,5)	0,6
Promedio	25/27 (92,6)	49/56 (87,5)	1	
Tardío	1/27 (3,7)	6/56 (10,71)	(Referencia: desarrollo promedio o tardío)	
Uso de potenciales disruptores endocrinos				
Recip. plásticos	16/27 (59,3)	24/56 (42,9)	1,9 (0,8-4,9)	0,2
Cosméticos	14/27 (51,9)	18/56 (32,1)	2,3 (0,9-5,8)	0,09
Cambios en el hábito dietario	9/27 (33,3)	30/56 (53,6)	0,4 (0,2-1,1)	0,09

DE: Desviación estándar. OR: Odds ratio.

^a Para los casos, fue registrada la edad al momento del comienzo de la inhibición del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal y, para los controles, fue considerada la edad a la mitad del período (01/12/2020).

^b Se consultó al familiar que realizaba la encuesta el clima familiar durante los tres meses previos al diagnóstico (casos) y durante los meses del confinamiento (controles). A mayor puntaje, mejor clima familiar.

^c Estimada a través de una prueba de t para muestras independientes.

^d Estimada a través de un análisis de regresión logística.

entre marzo de 2020 y septiembre de 2020, tomando como referencia el mismo período del año precedente. A partir de los datos recolectados en cinco centros italianos,¹⁶ se constató que entre 2019 y 2020 hubo un aumento del 122 % en el número de casos derivados por cambios puberales tempranos y también en el de pubertad precoz confirmada; se destaca el incremento ocurrido durante el segundo semestre de 2020.

Al reporte inicial, se sumaron recientes publicaciones de trabajos realizados en España,¹⁷ Turquía,^{18,19} China²⁰ y Brasil,²¹ que describieron similares aceleraciones del desarrollo puberal y aumento de incidencia de PPCI.

Los cambios en la nutrición, la composición corporal y la exposición a disruptores endocrinos presentes en el hogar podrían

haber desencadenado cambios hormonales amplificados por la situación de confinamiento. En nuestro estudio de casos y controles, no encontramos diferencias significativas en cuanto al uso de cosméticos por parte de las niñas con PPCI.

Umano y col.,²² comunicaron que, a pesar de que las niñas con diagnóstico de PPCI durante la pandemia no modificaron el número de horas de sueño, sí modificaron el horario en que se iban a dormir y tuvieron mayor frecuencia de trastornos del sueño, de somnolencia diurna y de trastornos respiratorios relacionados con el sueño, lo que no fue documentado en nuestra investigación.

Cacchiarelli y col.,¹⁰ describieron un aumento en los niveles de estrés relacionado con el confinamiento. La pérdida de las relaciones

sociales, el distanciamiento de la familia ampliada, el temor a la enfermedad, la pérdida de algún ser querido o la angustia ante dificultades económicas podrían haber aumentado los niveles de estrés en las niñas. En comparación con el año anterior, Chioma y col.,¹⁶ documentaron cambios conductuales y un aumento de síntomas relacionados con estrés en niñas con PPCI, aunque sin diferencia con controles sanos. Del mismo modo, nuestra encuesta relacionada con el clima familiar no mostró diferencias entre casos y controles.

En contraposición a estudios italianos,^{13,16} no documentamos en nuestro estudio diferencias significativas entre casos y controles en tiempo de uso de pantallas en un día promedio.

Además de influencias socioeconómicas y ambientales, la edad de menarca tiene un fuerte componente de heredabilidad; existe correlación entre la edad de menarca de las niñas y la de las madres.²³ Chen y col.,²⁰ describieron que la edad de menarca materna fue menor en 191 niñas con diagnóstico de PPCI durante 2020 en comparación con las 209 diagnosticadas durante los tres años precedentes. En la población de nuestro estudio, se observó menor edad de menarca materna y mayor porcentaje de antecedentes familiares de pubertad precoz en los casos en comparación con controles. Especulamos que la pandemia y el confinamiento podrían haber tenido impacto en la activación prematura del EHHG en aquellas niñas que tuvieran predisposición genética. No podemos descartar que algunos pacientes presenten formas familiares de pubertad precoz o que incluso el antecedente de pubertad precoz en la familia motive consulta y aceptación de tratamiento en mayor medida.

En nuestro estudio durante 2020 y 2021, documentamos un importante incremento en la incidencia de PPCI, que podría ser consecuencia de los cambios sucedidos durante el aislamiento, aun cuando destacamos que el aumento de dicha incidencia comenzó gradualmente desde 2017, coincidentes con reportes de Dinamarca²⁴ (aumento notable entre 2006 y 2017) y de Corea²⁵ (entre 2008 y 2013). Este último reporte, al igual que nuestro trabajo, calcula la incidencia sobre la base de la población de niñas con PPCI que efectivamente utilizaron tratamiento. Calcular la incidencia real basándose en nuevos casos diagnosticados requeriría de otro tipo de estrategia metodológica.

Deben considerarse otros factores influyentes

para determinar el aumento de la incidencia calculada a partir del número de pacientes tratados con aGnRH. La propia negativa de los padres a aceptar el tratamiento en una entidad que no compromete la vida podría ser uno de estos factores. El aGnRH es un medicamento de alto costo que recientemente ha sido incluido en el Programa Médico Obligatorio argentino, con lo cual podría especularse que esto influiría en la prescripción o aceptación de parte de los padres.²⁶ De todos modos, el sistema de salud al cual pertenecen nuestras pacientes brindó esta medicación sin cargo desde 2009. Asimismo, el uso de preparados de aplicación más espaciada podría contribuir a la aceptabilidad por parte de los pacientes. En nuestra institución, se utiliza el preparado de indicación trimestral en lugar del mensual desde el segundo semestre de 2011, lo cual no coincide estrictamente con el aumento de la incidencia desde 2017.

Una de las fortalezas de nuestro estudio es que nuestra institución posee un seguro de salud que brinda cuidados a una población de pacientes que se comporta como una cohorte semicautiva. En nuestra población de estudio, tanto la evaluación clínica como las decisiones relacionadas con la indicación de tratamiento son tomadas por el mismo equipo endocrinológico. De esta forma, contamos con un denominador confiable para estimar los cambios en la incidencia de PPCI.

Por otro lado, podrían existir potenciales sesgos de información, ya que la instauración del ASPO limitó los controles de salud durante dicha época y la información fue recolectada mediante entrevistas telefónicas con el riesgo de sesgo de recuerdo. Esta misma limitación nos dificulta, en algunos casos, la evaluación del ritmo de progreso de la pubertad durante la pandemia en contraposición a otros autores que sugieren aumento de este ritmo.^{12,18,21}

En conclusión, durante el último lustro hemos evidenciado aumento de incidencia de PPCI, que pareciera haberse acelerado durante la pandemia por COVID-19. El incremento en la exposición a desencadenantes ambientales durante este período podría haber ejercido mayor influencia en niñas con alguna predisposición genética. ■

Material suplementario disponible en:
https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2023/2849_AO_Benedetto_Anexo.pdf

REFERENCIAS

- Rogol A, Blizzard R. Variations and disorders of pubertal development. In Kappy M, Blizzard R, Migeon C (eds). *Wilkin's The Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescence*. 4th ed. Springfield, IL: Charles C Thomas; 1994. Págs.857-918. [Acceso: 7 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://ci.nii.ac.jp/naid/10015396627/>
- Carel JC, Léger J. Precocious Puberty. *N Engl J Med*. 2008; 358(22):2366-77.
- Livadas S, Chrousos GP. Molecular and Environmental Mechanisms Regulating Puberty Initiation: An Integrated Approach. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10:828.
- Klein KO, Lee PA. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH α) therapy for central precocious puberty (CPP): Review of nuances in assessment of height, hormonal suppression, psychosocial issues, and weight gain, with patient examples. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2018; 15(4):298-312.
- Gavela-Pérez T, Garcés C, Navarro-Sánchez P, López Villanueva L, Soriano-Guillén L. Earlier menarcheal age in Spanish girls is related with an increase in body mass index between pre-pubertal school age and adolescence. *Pediatr Obes*. 2015; 10(6):410-5.
- Organización Mundial de la Salud. Cronología de la respuesta de la OMS a la COVID-19. [Acceso: 7 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/29-06-2020-covidtimeline>
- Decreto 297/2020. Aislamiento Social Preventivo y Obligatorio. Boletín Oficial de la República Argentina, Ciudad de Buenos Aires, Argentina, 19 de marzo de 2020. [Acceso: 7 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/227042/20200320>
- Decreto 956/2020. Aislamiento Social, Preventivo y Obligatorio y Distanciamiento Social, Preventivo y Obligatorio. Boletín Oficial República Argentina, Ciudad de Buenos Aires, Argentina, 29 de noviembre de 2020. [Acceso: 7 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/237844/20201130>
- Argentina. Ministerio de Salud. Mayo de 2021. [Acceso: 7 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/informes-diarios/sala-de-situacion/mayo-2021>
- Cacchiarelli San Roman N, Eymann A, Ferraris J. Impacto presente y consecuencias futuras de la pandemia en la salud de niños, niñas y adolescentes. *Arch Argent Pediatr*. 2021; 119(6):e594-9.
- Pietrobelli A, Pecoraro L, Ferruzzi A, Heo M, et al. Effects of COVID-19 Lockdown on Lifestyle Behaviors in Children with Obesity Living in Verona, Italy: A Longitudinal Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2020; 28(8):1382-5.
- Stagi S, De Masi S, Bencini E, Losi S, et al. Increased incidence of precocious and accelerated puberty in females during and after the Italian lockdown for the coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic. *Ital J Pediatr*. 2020; 46(1):165.
- Verzani M, Bizzarri C, Chioma L, Bottaro G, et al. Impact of COVID-19 pandemic lockdown on early onset of puberty: experience of an Italian tertiary center. *Ital J Pediatr*. 2021; 47(1):52.
- Benedetto M, Alonso G, Eymann A, Pérez L, Terrasa SA. Pubertad precoz en niñas: potencial impacto de la pandemia y el confinamiento por COVID-19. *Evid Actual Pract Ambul*. 2021; 24(3):e002160.
- Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med*. 2000; 19(3):335-51.
- Chioma L, Bizzarri C, Verzani M, Fava D, et al. Sedentary lifestyle and precocious puberty in girls during the COVID-19 pandemic: an Italian experience. *Endocr Connect*. 2022; 11(2):e210650.
- Ariza Jimenez AB, Aguilar Gomez-Cardenas FJ, de la Camara Moraño C. Probable impacto de la COVID-19 sobre las derivaciones a endocrinología infantil: aumento de incidencia de pubertad precoz en un hospital de tercer nivel. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2022; 69(7):542-4.
- Acinikili KY, Erbaş İM, Besci Ö, Demir K, et al. Has The Frequency of Precocious Puberty and Rapidly Progressive Early Puberty Increased in Girls During the COVID-19 Pandemic? *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2022; 14(3):302-7.
- Acar S, Özkan B. Increased frequency of idiopathic central precocious puberty in girls during the COVID-19 pandemic: preliminary results of a tertiary center study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2022; 35(2):249-51.
- Chen Y, Chen J, Tang Y, Zhang Q, et al. Difference of Precocious Puberty Between Before and During the COVID-19 Pandemic: A Cross-Sectional Study Among Shanghai School-Aged Girls. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13:839895.
- Neto CPdeO, Azulay RSdeS, Almeida AGFP de, Tavares M da GR, et al. Differences in Puberty of Girls before and during the COVID-19 Pandemic. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19(8):4733.
- Umano GR, Maddaluno I, Riccio S, Lanzaro F, et al. Central precocious puberty during COVID-19 pandemic and sleep disturbance: an exploratory study. *Ital J Pediatr*. 2022; 48(1):60.
- Dvornyk V, Waqar-ul-Haq. Genetics of age at menarche: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2012; 18(2):198-210.
- Bräuner EV, Busch AS, Eckert-Lind C, Koch T, et al. Trends in the Incidence of Central Precocious Puberty and Normal Variant Puberty Among Children in Denmark, 1998 to 2017. *JAMA Netw Open*. 2020; 3(10):e2015665.
- Kim YJ, Kwon A, Jung MK, Kim KE, et al. Incidence and Prevalence of Central Precocious Puberty in Korea: An Epidemiologic Study Based on a National Database. *J Pediatr*. 2019; 208:221-8.
- Resolución 3437/2021. Ciudad de Buenos Aires, Argentina, 3 de diciembre de 2021. [Acceso: 17 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/resoluci%C3%B3n-3437-2021-357725/texto>