

Aumento del número de consultas por telarquia precoz y el posterior diagnóstico de pubertad precoz o adelantada en Endocrinología Pediátrica de Álava, tras el confinamiento sufrido durante pandemia del COVID-19

Gora egin dute telarkia goiztiarragatikoko kontsultakopuruak eta ondoriozko pubertaro goiztiar edo aurreratuaren diagnostikoenak Arabako Endokrinologia Pediatrikoan, COVID-19aren garaiko konfinamenduaren ondoren

L.A. Vilella San Martín¹,
A. San Martín Orayen¹, S. Maeso Méndez¹,
A. Sarasua Miranda², I. Díez López^{2,3}

¹Residente de Pediatría; ²Adjunto de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Araba. ³Profesor de la UPV-EHU Departamento de Pediatría. Araba-Vitoria

RESUMEN

Introducción: Durante la pandemia de COVID-19 y el confinamiento vivido, muchas rutinas y hábitos de nuestra vida se han visto afectados y modificados. ¿Han podido condicionar en un aumento real de las pubertades precoces y adelantadas?

Objetivo del estudio: Estudio observacional retrospectivo en el que se compara la incidencia de consultas realizadas por telarquia precoz, entre los meses de marzo a diciembre de 2019 y entre marzo y diciembre de 2020, a la consulta de Endocrinología Pediátrica (EP) de nuestro hospital.

Pacientes y métodos: Se han analizado 75 niñas que consultaron por telarquia precoz en 2019 y 97 niñas en 2020. De cada una se ha valorado distintas variables incluyendo somatometría, hormonas, eco, tratamiento...

Resultados: En 2019 se realizaron 75 primeras consultas a EP por motivo de telarquia precoz en niñas (suponen el 2,46% del total de primeras consultas realizadas en Consultas Externas [CCEE] de pediatría y el 16,77% de las primeras consultas de EP), mientras que en 2020 fueron 97 las primeras consultas realizadas por este motivo (el 3,52% de las primeras consultas totales en CCEE y el 23,3% en EP).

Comparando ambos años, en 2020 hubo un 28% más de primeras consultas por telarquia precoz que en 2019 (p: 0,0001).

En 2019, de las 75 consultas realizadas por telarquia precoz, un 40% de las niñas fueron diagnosticadas de un adelantamiento de la pubertad fisiológica; mientras que en 2020, de las 97 consultas por este motivo, el 61,77% tenía un adelantamiento de la pubertad normal; lo que supone una Odds Ratio (OR) de 1,54 (p: 0,02).

Al evaluar si ha habido un incremento de peso > 3 kg en los 6 meses previos a la consulta, en 2020 un 31,57% experimentó dicho incremento frente a un 68,42% que no; y en 2019 un 12,16% sí que se vio modificado su peso frente a un 87,83% que no lo hizo (p: 0,01).

Conclusiones: Nuestros datos demuestran que se ha dado un aumento en la incidencia de las derivaciones realizadas desde Atención Primaria a Endocrinología Pediátrica

para estudio de telarquia adelantada durante la época del confinamiento (2020), así como un aumento de incidencia diagnóstica de pubertad precoz y pubertad adelantada en niñas en nuestro hospital respecto al mismo periodo en el 2019. También podemos observar, que en 2020 hay más niñas que han experimentado un incremento de ganancia ponderal en los 6 últimos meses previos a consultar.

Planteamos la hipótesis de que el confinamiento ha podido favorecer un aumento de sedentarismo junto con un cambio de hábitos alimentarios que han derivado en un incremento de peso. Este podría ser responsable de un incremento de la masa grasa corporal en las niñas y sugerir un "efecto gatillo" en la activación del eje gonadal explicando un mayor número de pubertades adelantadas.

IRB: CIEC 01/2017.

Palabras clave: Telarquia adelantada; Pubertad precoz; Pubertad adelantada; COVID-19.

INTRODUCCIÓN

La pubertad es un proceso biológico complejo en el que los niños/as experimentan una serie de cambios hormonales dando lugar a la maduración de los caracteres sexuales secundarios, alcanzando su talla adulta y la capacidad reproductiva^(1,4). Todos estos cambios hormonales son debidos a la activación del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal que está regulado por una gran cantidad de elementos destacando los determinantes genéticos y ambientales^(5,8).

Según la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, entendemos como pubertad precoz (PP), el inicio de la aparición de los caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en niñas y de los 9 años en niños; y como pubertad adelantada (PA) cuando su aparición se da entre los 8 y los 9 años en niñas y entre los 9 y 10 años en niños^(9,10). Sin embargo, desde hace unos años, se viene observando y describiendo que la edad de inicio puberal se está adelantando sobre todo en las niñas^(2,4,11,15). Aunque alguno de estos casos, puede explicarse por factores genéticos/familiares, gran parte

de ellos carecen de antecedentes familiares de pubertad precoz creyendo que dicho incremento podría justificarse por cambios nutricionales, del estilo de vida y/o ambientales, aunque estos no son bien conocidos^(14,17,18,22).

Durante la pandemia de COVID-19 y el confinamiento vivido debido a ella, muchas rutinas y hábitos de nuestra vida se han visto afectados y modificados. Es por ello, que al inicio de dicho estudio y en relación al inicio de la pubertad, se formuló esta pregunta: “¿Han podido condicionar todas las medidas de restricción aplicadas durante el COVID-19 un aumento de las pubertades precoces y adelantas en los niños de nuestra Comunidad Autónoma?”

Como antecedente a nuestro estudio encontramos el artículo *Increased incidence of precocious and accelerated puberty in females during and after the Italian lockdown for the coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic* (publicado en 2020 por Stagi et al. en *Italian Journal of Pediatrics*)⁽⁶⁾, en el que describen una mayor incidencia de PPC en Italia, así como una progresión más rápida de la pubertad en las niñas que habían sido previamente diagnosticadas con dicho diagnóstico.

Este estudio se trata de un estudio analítico observacional retrospectivo en el que se comparan las incidencias de primeras consultas realizadas por telarquía precoz entre los meses de marzo a diciembre de 2019 y entre el mismo periodo de tiempo en 2020 a la consulta de Endocrinología Pediátrica (EP) de nuestro hospital. Además, se compara el aumento del diagnóstico de pubertades precoces (PP) y adelantadas (PA) en los casos valorados por dicho motivo, con el objetivo de demostrar que la sensación que ha habido en Atención Primaria así como en el servicio de EP sobre el aumento de la incidencia de estas patologías durante el confinamiento y la época COVID es real.

Otros estudios hacen referencia de ello^(23,33).

PACIENTES Y MÉTODOS

Primero se solicitó el número total de primeras consultas que se habían realizado a

CCEE de Pediatría durante marzo a diciembre de 2019 y en el mismo periodo de tiempo en 2020. Posteriormente, se evaluó de forma retrospectiva las primeras consultas realizadas al Servicio de Endocrinología Pediátrica objetivando en cuantas de ellas el motivo de derivación había sido por telarquía precoz (TP).

Se excluyeron del estudio los pacientes remitidos por este motivo que eran varones y los que habían abandonado el seguimiento. También se excluyeron los pacientes menores de 24 meses. Por lo tanto, los pacientes incluidos en nuestro estudio eran todos de sexo femenino y tenían entre 6 y 9 años de edad en el momento de la primera consulta.

Diseño del estudio

En el estudio se incluyen 77 pacientes que consultaron por telarquía precoz en 2019 y 99 en 2020.

Una vez seleccionadas las niñas que habían consultado por primera vez por TP en alguno de los periodos previamente descritos, se revisaron retrospectivamente distintas características registradas durante la primera consulta.

De cada una de ellas se recogió: la edad con la que acudieron a la primera consulta, su origen, antecedentes familiares de pubertad precoz, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), si tenían o no adrenarquía y si había sido previa a la aparición de la telarquía, mes en el que consultaron, edad ósea (EO) en la primera visita, diferencia entre la edad ósea y la edad cronológica y si habían experimentado una ganancia de peso en los 6 últimos meses. Si estaba disponible, se apuntó la existencia de disruptores y los resultados de la ecografía abdominal. También se registraron los valores analíticos de la FSH, LH y E2 basales.

Una vez recogidos todos estos datos, se revisaron las consultas sucesivas de aquellas que habían tenido datos de un adelantamiento de la pubertad, valorando en cuáles se habían realizado la prueba de Procrin y en cuáles no y de todas ellas se registró cuál había sido el diagnóstico final, siendo las opciones: telarquía asilada, pubertad precoz, pubertad adelantada y pubertad fisiológica (desarrollo fisiológico normal).

Aspectos de las distintas variables valoradas

- El IMC se calculó dividiendo el peso del paciente en kilogramos por el cuadrado de altura en metros.
- Para el cálculo de la EO se realizó Rx de la mano izquierda en la primera consulta y se utilizó el método de Greulich y Pyle.
- Para calcular la diferencia entre la edad ósea (EO) y la edad cronológica (EC), primero se calculó la edad decimal a la que correspondía la EO y la EC, respectivamente, teniendo en cuenta los años y los meses que tenían las niñas cuando consultaban y posteriormente se restaba la EO menos EC.
- Ecografía: las niñas que disponían de una ecografía abdominal, se clasificaron como prepuberal o puberal, formando parte de este último grupo aquellas que su volumen ovárico era mayor 4-4,5 ml, longitud del cuerpo uterino > 3 cm y/o relación cuerpo/cuello uterino era 2:1.
- Análisis de laboratorio: todas las analíticas fueron extraídas por el mismo grupo de enfermería y en ayunas. La prueba de estimulación del eje gonadal realizada fue la de PROCRIN (acetato de leuprolide: análogo de GnRH): una dosis única de 500 ug por vía subcutánea. Esta prueba se llevó a cabo tras explicar a los padres en qué consistía el procedimiento, el objetivo con el que se estaba realizando y tras firmar consentimiento informado. Todas ellas se realizaron en hospital de día, recogiendo los valores de FSH y LH al ingreso, a las 3 horas y a las 24 horas de administrar PROCRIN. También se recogieron los valores de E2 al ingreso y a las 24 horas de su administración.
- Ganancia de peso en los 6 últimos meses: en este estudio se definió este concepto como un aumento de > 3 kg durante este periodo de tiempo. Se decidió considerar como aumento de peso si había un incremento de más de 3 kg en los últimos seis meses, ya que, fisiológicamente, entre el año y el año y medio de vida se produce una ralentización del ritmo de crecimiento hasta que aumenta considerablemente

antes de la pubertad y la menarquia. Por lo tanto, teniendo en cuenta la edad de nuestras pacientes, la tasa de crecimiento debería ser baja y, por tanto, el aumento de peso se atribuyó a un aumento de la masa grasa y, en consecuencia, del IMC. Además, un aumento de más de 3 kg en 6 meses suponía, en la mayoría de los casos, un aumento percentil del peso.

Conceptos y definiciones

- La pubertad fisiológica se definió cuando los cambios puberales habían comenzado posterior a los 9 años.
- La telarquia aislada se definió, como el aumento del tamaño de las mamas sin otros datos de activación del eje hipotálamo hipofisario gonadal asociados.
- La pubertad precoz se definió como el desarrollo de cambios puberales antes de los 8 años con una EO > 2DE para su edad, con una LH estimulada > 6 UI/L o un valor basal de LH de > 1,1 UI/L en presencia de signos puberales y una relación LH/FSH estimulada > 0,6 asociando datos clínicos de desarrollo de caracteres sexuales secundarios.
- La pubertad adelantada se definió con las mismas características que la PP pero siendo en aquellas niñas entre los 8 y 9 años.

Análisis estadístico

Los análisis estadísticos se realizaron con el uso del programa SPSS. Algunas de las características analizadas en este estudio eran cuantitativas continuas y otras categóricas nominales. Para comparar estas últimas entre los dos años se creó leyenda de tal manera que un número correspondía a una de las opciones de la variable; por ejemplo en el caso de la variable de ecografía se asignó 0: si no estaba hecha; 1: si tenía características de prepúber; y 2: si tenía características puberales.

Las variables categóricas estudiadas se describieron con frecuencias mientras que las variables cuantitativas mediante medias y rangos.

La prueba de T de Student y Chi Cuadrado se usaron para evaluar y comparar las variables.

Todas las pruebas estadísticas fueron de dos colas y un $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS

En 2019 se realizaron 3.037 primeras consultas a las diferentes subespecialidades de Pediatría, de estas 447 fueron a EP que supusieron el 14,71% de las CCEE. En el 2020, se realizaron un total de 2.746 de primeras consultas, siendo 416 a EP, que suponen un 15,14%, es decir, 0,43% más que en 2019.

Si nos centramos en las primeras consultas realizadas a EP por telarquias precoces en niñas, observamos que en 2019 fueron 75, que supone un 2,46% de las primeras consultas de CCEE y el 16,77% de las primeras consultas de EP. Sin embargo, en 2020, fueron 97 las primeras consultas realizadas por este motivo que suponen el 3,52% de las visitas a CCEE y el 23,3% en EP. Comparando ambos años, en 2020 hubo un 28% más de primeras consultas por telarquias precoces que en 2019 ($p: 0,0001$ comparación medias). Entendemos por tanto que hay una diferencia significativa, observando una mayor frecuencia de primeras consultas por telarquias precoces en 2020 respecto a 2019^(33,40).

Al estudiar la correlación entre las muestras relacionadas observamos que podría haber diferencia entre lo que sucedió en 2019 y 2020 en la distribución por sexos (en 2019, 2,6% varones y 97,4 mujeres; y en 2020, 2% varones y 98% mujeres; $p < 0,05$), en la presencia de antecedentes familiares (en 2019 el 84% no tenían antecedentes familiares frente a un 15,6% que sí y en 2020, el 76% no tenían antecedentes familiares y el 24% sí tenían; $p: 0,011$) y en el mes que consultaron (aunque viendo los meses en ambas muestras se observa que los meses con más consultas se encuentran entre agosto y diciembre, siendo agosto y octubre en 2019 ambos meses con 13 consultas y en 2020 octubre con 19 consultas). En el resto de variables estudiadas no se observan diferencias significativas por lo que deducimos que los niños que consultan en ambos años tienen características similares, excepto en la

frecuencia de consultas donde son mayores en 2020^(38,42).

En 2019 de las 75 consultas por telarquia precoz, 18 (24%) fueron pubertades adelantadas y 12 (16%) pubertades precoces, es decir, el 40% de las consultas por telarquia precoz fueron diagnosticadas de un adelantamiento de la pubertad fisiológica; mientras que en 2020 de las 97 consultas por este diagnóstico, 35 (36%) fueron pubertades adelantadas y 25 (25,77%) fueron pubertades precoces, es decir, del total de pacientes con telarquias adelantadas el 61,77% tenían un adelantamiento de la pubertad normal; lo que supone una OR de 1,54 ($P < 0,05$ t de Student para muestras independientes).

Por otro lado, valorando el IMC medio de las niñas que consultan en ambos años, observamos que se encuentra alrededor del percentil 50; sin embargo en 2020 el 19,58% (19 casos) tenían un IMC > 19,5 (p_{85} , sobrepeso) y el 7,2% (7 casos) tenían un IMC > 21,5 (p_{95} , obesidad), frente a un 17,33% (13 casos) con IMC > 19,5 en 2019 y un 9,3% (7 casos) con IMC > 21,5 ($p < 0,05$ t de Student para muestras independientes).

Al evaluar si ha habido un incremento de peso > 3 kg en los 6 meses previos a la consulta, vemos que en 2020 un 31,57% experimentaron dicho incremento frente a un 68,42% que no; y en 2019 un 12,16% sí que se vió modificado su peso frente a un 87,83% que no lo hizo ($P: 0,0001$ t de Student para muestras independientes). (Figs. 1-4).

Nuestros datos demuestran que ha habido un aumento de las primeras consultas realizadas a EP por telarquias adelantadas durante la época del confinamiento, así como un aumento de incidencia diagnóstica de PP y PA e nuestro hospital respecto al mismo periodo en el 2019. Además, el incremento diagnóstico en 2020 de ambas patologías ha sido similar (OR de PA en 2020 *vs* 2019: 1,5 y OR de PP en 2020 *vs* 2019: 1,6).

Comparando 2019 *vs* 2020 del total de visitas:

- Telarquias adelantadas 24% *vs* 36% ($P: 0,0032$ chi cuadrado para muestras independientes); 18/75 *vs* 35/97.
- Telarquias precoces 16% *vs* 25,77% ($P: 0,0049$ chi cuadrado para muestras independientes); 12/75 *vs* 25/97.

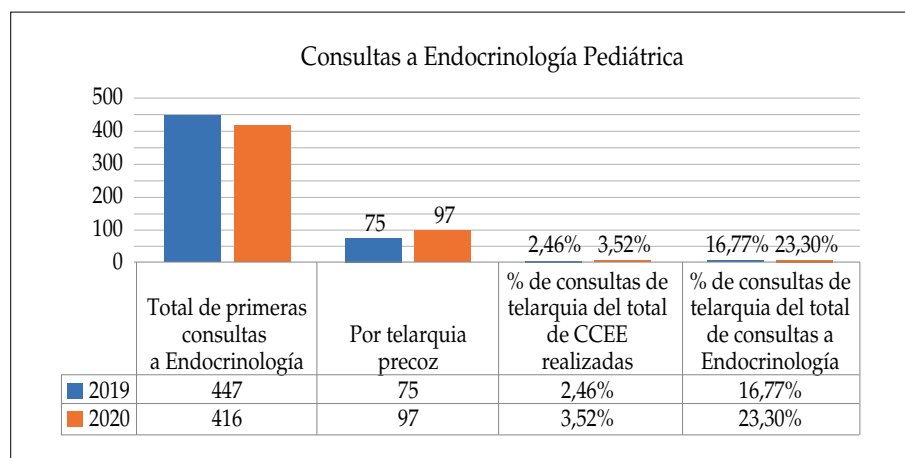


Figura 1. Número total y proporción de consultas realizadas a EP respecto todas las consultas realizadas en CCEE y de todas ellas la proporción que fueron por TP, 2019 vs 2020.

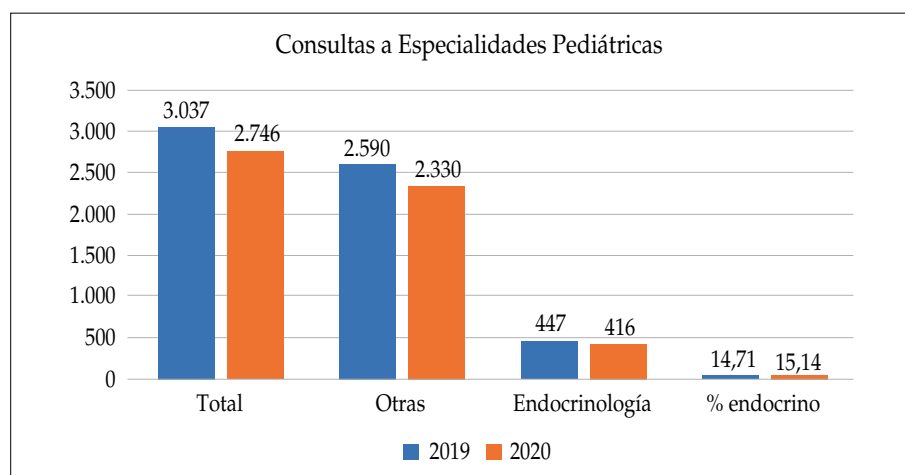


Figura 2. Comparación de las consultas realizadas en CCEE a otras especialidades y a EP, 2019 vs 2020.

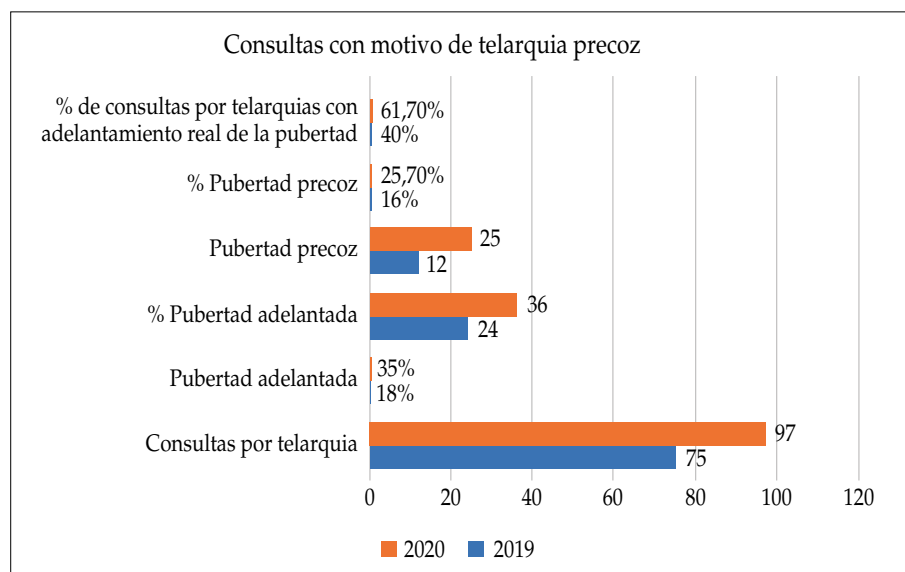


Figura 3. Número total y proporción de Consultas realizadas por TP y diagnóstico definitivo de PP y PA, 2019 vs 2020.

En conclusión, podríamos decir que en 2020 se ha visto una aceleración de la pubertad independientemente la edad, aumentando la incidencia de forma estadísticamente significativa casi por igual tanto en PP como PA.

Al resto de niñas estudiadas les fueron dados otros diagnósticos: telarquias aisladas, lipomastia o pubertad normal.

También podemos observar, que en 2020 hay más niñas que consultan con IMC >p85, es decir, con sobrepeso u obesidad; al igual que consultan con mayor frecuencia pacientes con un incremento de ganancia ponderal en los 6 últimos meses.

DISCUSIÓN

Este estudio tuvo como objetivo principal evaluar si la sensación subjetiva que había en Endocrinología Pediátrica de Álava sobre el aumento de derivaciones por telarquia precoz era real, así como el aumento de diagnósticos definitivos de pubertad precoz y adelantada en las niñas de esa región. Los resultados muestran un aumento estadísticamente significativo tanto en la incidencia de consultas realizadas como en los diagnósticos definitivos de adelantamiento puberal durante la pandemia, que seguiría la misma línea de otros estudios realizados^(6,17,23,35,44,45). Estos hallazgos están probablemente relacionados con los cambios observados en las rutinas diarias de los niños durante esta época^(28-31,26).

Se sabe que desarrollo puberal depende en gran medida por factores genéticos, pero el papel de los factores ambientales también es bien conocido⁽⁴⁰⁾ y este último punto es el que probablemente ha condicionado el aumento de la incidencia AP y PP durante el confinamiento.

La virulencia y la mortalidad de la enfermedad producida por el coronavirus 2019, provocó que los gobiernos tomaran decisiones muy restrictivas y limitantes para la sociedad de hoy en día que condujeron a una gran cantidad de cambios en las rutinas diarias de todas las personas incluidas los niños. En concreto, España entró en estado de alarma el 14 de mar-

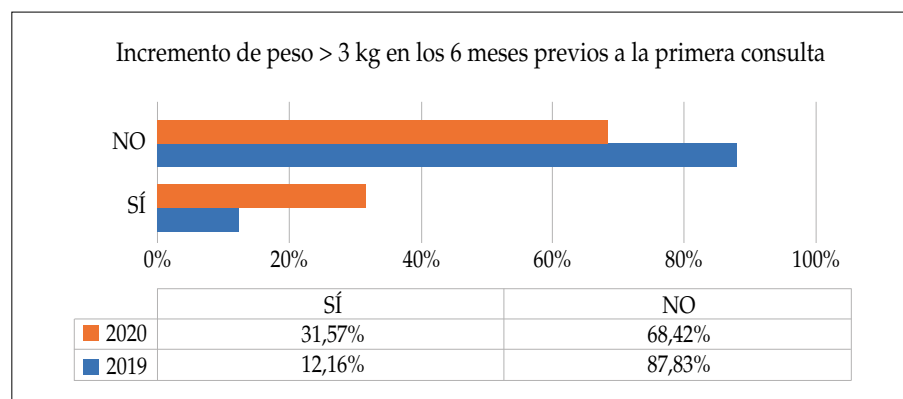


Figura 4. Proporción de aumento de peso superior a 3 kg en los 6 meses anteriores a la primera consulta, 2019 vs 2020.

zo de 2020, estableciéndose a los pocos días el confinamiento de la población que entre otras cosas impedía salir de casa a los niños, es decir, no podía ir al colegio, actividades deportivas ni al parque a jugar. Esto supuso un parón en la vida de los niños generando una disminución del ejercicio físico y cambios en los horarios alimenticios así como probablemente de la dieta por estar más tiempo en casa y ocupar más tiempo del día frente a pantallas digitales^(28-31,43-45).

Todo este aumento de conductas sedentarias puede condicionar un aumento de peso y una elevación del índice de masa corporal. A su vez, esto puede suponer un aumento de masa grasa que podría ser un inductor de pubertad favoreciendo el desarrollo de una pubertad precoz en las niñas^(5,25-27,32,37). En esta muestra presentada, se ha observado que el aumento de peso de más de 3 kg en los 6 últimos meses previos a la consulta por telarquia precoz, fue estadísticamente significativo, sin embargo este dato tiene sus limitaciones ya que lo correcto hubiera sido tener en cuenta el IMC, así como la velocidad de crecimiento y la composición corporal. Por tanto estos datos sugieren que hubo un incremento de peso en las niñas que consultaron, pero no sería correcto concluir que este incremento fue debido a un aumento de grasa corporal. Aunque es verdad, y de acuerdo a otros estudios, el confinamiento favoreció el sedentarismo y este favorece el aumento de grasa corporal que, a su vez, favorece el inicio de la pubertad^(6,17,43-45).

Estos resultados parecen sugerir una correlación entre los factores ambientales y el inicio temprano y la progresión de la pubertad.

Por otro lado, se podría creer que la ansiedad que ha generado esta pandemia a nivel social, ha podido hacer que los padres analizaran más la salud de sus hijos por riesgo a enfermar y fueran más conscientes de los cambios físicos que estaban sufriendo, por lo que las niñas han consultado por telarquia precoz con una edad menor y el número de consultas han sido más elevadas^(17,41,42,44,45). Y esto lo vemos reflejado en nuestro estudio, donde observamos un aumento evidente en el número de consultas por sospecha de pubertad precoz o precoz durante el confinamiento.

Por tanto, nuestro estudio puede hipotetizar que una vida sedentaria que favorece el uso de pantallas, la disminución del ejercicio físico, el aumento de ingesta y cambios en la dieta, podría justificar el momento y ritmo del desarrollo puberal^(17,24).

Quizás si se hubieran tomado unos hábitos de vida más saludables, durante el confinamiento, no hubiéramos objetivado un aumento de los desórdenes de pubertad durante la pandemia.

A pesar de todo ello, sería recomendable que los padres prestaran atención a los cambios corporales de la pubertad en sus hijos, consultando si se sospecha alguna anomalía.

Por otro lado no debemos olvidar que este estudio tiene varias limitaciones, además de la

ya discutida en los párrafos anteriores sobre la variable de ganancia ponderal, otra sería el pequeño tamaño muestral.

CONCLUSIÓN

En conclusión, a pesar de sus limitaciones, este estudio muestra algunos de los efectos colaterales que el confinamiento ha podido tener y que podían pasar desapercibidos inicialmente. Nuestros datos sugieren un aumento significativo en la incidencia de las consultas realizadas a PE por telarquia precoz así como nuevos casos tanto de pubertad precoz como de adelanta en niñas de Álava durante el confinamiento debido a la pandemia de COVID-19, además el incremento de ambas patologías ha sido similar.

A pesar de ello, creemos que se requieren más investigaciones que involucren a varios centros y que analicen bien todas las variables que se han podido ver involucradas en el desarrollo puberal precoz para confirmar este fenómeno a mayor escala y establecer la relación causal con factores patogénicos específicos.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brito VN, Latronico AC. Puberty: When is it normal? Arch Endocrinol Metab. 2015; 59: 93-4.
2. Feibelman TCM, da Silva AP, Resende DCS, de Resende EAMR, Scatena LM, Borges MdF. Puberty in a Sample of Brazilian Schoolgirls: Timing and Anthropometric Characteristics. Arch Endocrinol Metab. 2015; 59: 105-11.
3. Khan L. Puberty: Onset and progression. Pediatr Ann. 2019; 48: e141-5.
4. Brito VN, Spinola-Castro AM, Kochi C, Kopacek C, da Silva PCA, Guerra-Júnior G. Central Precocious Puberty: Revisiting the Diagnosis and Therapeutic Management. Arch Endocrinol Metab. 2016; 60: 163-72.

5. Reinehr T, Roth CL. Is there a causal relationship between obesity and puberty? *Lancet Child Adolesc Health*. 2019; 3: 44-54.
6. Stagi S, de Masi S, Bencini E, Losi S, Paci S, Pappagnoli M, 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: 165.
7. Durand A, Bashamboo A, McElreavey K, Brauner R. Familial early puberty: Presentation and inheritance pattern in 139 families. *BMC Endocr Disord*. 2016; 16: 50.
8. Kim YJ, Kwon A, Jung MK, Kim KE, Suh J, Chae HW, 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.
9. Bräuner EV, Busch AS, Eckert-Lind C, Koch T, Hickey M, Juul A. Trends in the incidence of central precocious puberty and normal variant puberty among children in Denmark, 1998 to 2017. *JAMA Netw Open*. 2020; 3: e2015665.
10. Eckert-Lind C, Busch AS, Petersen JH, Biro FM, Butler G, Bräuner EV, Juul A. Worldwide secular trends in age at pubertal onset assessed by breast development among girls: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2020; 174: e195881.
11. Abreu AP, Macedo DB, Brito VN, Kaiser UB, Latronico AC. A New pathway in the control of the initiation of puberty: The MKRN3 Gene. *J. Mol Endocrinol*. 2015; 54: R131-9.
12. Sultan C, Gaspari L, Maimoun L, Kalfa N, Paris F. Disorders of puberty. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018; 48: 62-89.
13. Kaplowitz P, Bloch C, Sills IN, Bloch CA, Casella SJ, Gonzalez JL, et al. Evaluation and referral of children with signs of early puberty. *Pediatrics*. 2016; 137: e20153732.
14. Martins WP, Nastri CO. Ultrasonographic measurement of ovarian volume in the diagnosis of central precocious puberty. *Ultrasound Obstet. Gynecol*. 2009; 34: 484-5. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19: 4733.
15. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A Novel Coronavirus Outbreak of Global Health Concern. *Lancet*. 2020; 395: 470-3.
16. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020; 382: 1199-207.
17. Verzani M, Bizzarri C, Chioma L, Bottaro G, Pedicelli S, Cappa M. Impact of COVID-19 pandemic lockdown on early onset of puberty: Experience of an Italian Tertiary Center. *Ital J Pediatr*. 2021; 47: 52.
18. Bradley SH, Lawrence N, Steele C, Mohamed Z. Precocious puberty. *BMJ*. 2020; 368: l6597.
19. WHO Multicentre Growth Reference Study Group; De Onis M. WHO child growth standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr*. 2006; 95: 76-85.
20. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969; 44: 291-303.
21. Reynolds E. Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist. In: Greulich WW, Pyle SI, eds. Stanford University Press: Redwood City, CA, USA; 1950. p. 518-20.
22. Dorn LD, Susman EJ, Nottelmann ED, Chrousos GP. Perceptions of puberty: Adolescent and parent ratings of pubertal stage. *Pediatric Res*. 1987; 21: 173.
23. Street ME, Sartori C, Catellani C, Righi B. Precocious puberty and Covid-19 into perspective: potential increased frequency, possible causes, and a potential emergency to be addressed. *Front Pediatr*. 2021; 9: 978.
24. Karpati AM, Rubin CH, Kieszak SM, Marcus M, Troiano RP. Stature and pubertal stage assessment in American boys: The 1988-1994 Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Adolesc Health*. 2002; 30: 205-12.
25. Yackobovitch-Gavan M, Fisch Shvalb N, Bhutta ZA. Malnutrition and catch-up growth during childhood and puberty. In: *World Review of Nutrition and Dietetics*. Karger: Basel, Switzerland; 2019; volume 120.
26. Li W, Liu Q, Deng X, Chen Y, Liu S, Story M. Association between obesity and puberty timing: A systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2017; 14: 1266.
27. Sedlak P, Pařízková J, Samešová D, Musálek M, Dvořáková H, Novák J. Secular changes in body build and body composition in Czech preschool children in the context of latent obesity. *Children*. 2021; 8: 18.
28. Huber BC, Steffen J, Schlichtiger J, Brunner S. Altered nutrition behavior during COVID-19 Pandemic lockdown in young adults. *Eur J Nutr*. 2021; 60: 2593-602.
29. Teixeira MT, Vitorino RS, da Silva JH, Raposo LM, de Aquino LA, Ribas SA. Eating habits of children and adolescents during the COVID-19 Pandemic: The impact of social isolation. *J Hum Nutr Diet*. 2021; 34: 670-8.
30. Füzei E, Schröder J, Carraro N, Merlo L, Reer R, Groneberg D, Banzer W. Physical activity during the first COVID-19-related lockdown in Italy. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18: 2511.
31. Chioma L, Bizzarri C, Verzani M, Fava D, Salerno M, Capalbo D, et al. Sedentary lifestyle and precocious puberty in girls during the COVID-19 Pandemic: An Italian experience. *Endocr Connect*. 2022; 11: e210650.
32. Wagner IV, Sabin MA, Pfäffle RW, Hiemisch A, Sergeev E, Körner A, Kiess W. Effects of obesity on human sexual development. *Nat Rev Endocrinol*. 2012; 8: 246-54.
33. Kang MJ, Oh YJ, Shim YS, Baek JW, Yang S, Hwang IT. The usefulness of circulating levels of leptin, kisspeptin, and neurokinin b in obese girls with precocious puberty. *Gynecol Endocrinol*. 2018; 34: 627-30.
34. El-Eshmary MM, Abdel Aal IA, el Hawary AK. Association of ghrelin and leptin with reproductive hormones in constitutional delay of growth and puberty. *Reprod Biol Endocrinol*. 2010; 8: 153.
35. Chen Y, Chen J, Tang Y, Zhang Q, Wang Y, Li 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*. 2022; 13: 839895.
36. Chen C, Zhang Y, Sun W, Chen Y, Jiang Y, Song Y, et al. Investigating the relationship between precocious puberty and obesity: A cross-sectional study in Shanghai, China. *BMJ Open*. 2017; 7: e014004.
37. Jasik CB, Lustig RH. Adolescent obesity and puberty: The "Perfect Storm". *Ann N Y Acad Sci*. 2008; 1135: 265-79.
38. Nagu P, Parashar A, Behl T, Mehta V. CNS implications of COVID-19: A comprehensive review. *Rev Neurosci*. 2021; 32: 219-34.
39. Naulé L, Maione L, Kaiser UB. Puberty, a sensitive window of hypothalamic development and plasticity. *Endocrinology*. 2021; 162: bqaa209.
40. Fudvoye J, Lopez-Rodriguez D, Franssen D, Parent A-S. Endocrine disruptors and possible contribution to pubertal changes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019; 33: 101300.
41. Papadimitriou A, Papadimitriou DT. Endocrine-disrupting chemicals and early puberty in girls. *Children*. 2021; 8: 492.
42. Stagi S, Ferrari M, Paiusco G, Moriondo M, Azzari C. Possible role of melatonin in precocious and accelerated puberty in females during the COVID-19 pandemic. *Ital J Pediatr*. 2021 [En prensa]. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-855928/v1>.
43. Gallé F, Sabella EA, Ferracuti S, de Giglio O, Caggiano G, Protano C, et al. Sedentary behaviors and

- physical activity of Italian undergraduate students during lockdown at the time of COVID-19 pandemic. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17: 6171.
44. Benedetto M, Alonso G, Eymann A, Perez L, Terrasa SA. Pubertad precoz en niñas: potencial impacto de la pandemia y el confinamiento por COVID-19. *Evidencia, Actualizacion En La práctica Ambulatoria*. 2021; 24(3): e002160.
45. 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. *Endocrinología, Diabetes y Nutricion*. 2021; 69: 542-4.