

ENFOQUE PRÁCTICO DE LA PUBARQUIA PRECOZ.Revisión

Minerva Licha

Endocrinólogo Pediatra. Jefe de Servicio de la Unidad Nacional de Endocrinología y Metabolismo del IVSS., adscrita al Hospital General "Dr. Miguel Pérez Carreño". Caracas – Venezuela.

RESUMEN

La pubarquia precoz, es considerada una variante normal del desarrollo, sin consecuencias a largo plazo. Recientemente se ha relacionado con alteraciones endocrino-metabólicas en la pre-pubertad y fundamentalmente en la post-pubertad. La pubarquia precoz, hoy por hoy, representa un factor predictivo de disfunción ovárica y/o adrenal y de síndrome metabólico.

Este artículo es resultado de una revisión bibliográfica sobre esta entidad, realizado con el objetivo de disponer de las herramientas que nos permitan el diagnóstico, la evaluación, el seguimiento y los tratamientos adecuados.

Palabras Claves: Pubarquia precoz, diagnóstico, tratamiento.

ABSTRAC

Precocious pubarche was believed to be a normal variant of pubertad developpement, without long-term consequences. Recently premature pubarche has been associated to endocrine-metabolic disturbances in the pre-puberal age and especially after puberty. At present, premature pubarche represent a predictive factor of ovarian and/or adrenal disfunction and Metabolic Syndrome.

This article result from a bilbliographic review about this entity, the objective is to dispose of tools to make the adequate diagnosis, approach, treatment and follow-up.

Key words: Precocious, pubarche, diagnosis, treatment.

INTRODUCCIÓN

El desarrollo precoz del vello púbico fue descrito por primera vez por Wilkins en 1948 y lo denominó descriptivamente pubarquia prematura¹. Posteriormente al conocerse la participación adrenal en el desarrollo de esta condición se le atribuyó el término adrearquia prematura². La pubarquia precoz, es la aparición de vello púbico antes de los ocho años en las niñas y de los nueve años en los varones, con o sin vello axilar concomitante y olor apocrino, sin ningún otro signo de desarrollo sexual^{1,3,4}. La pubarquia precoz se presenta con mayor frecuencia entre los 3 y 8 años de vida, pero puede presentarse tan pronto como a los seis meses. Es mucho más frecuente en las niñas que en los varones, guardando una relación 10:1, no se tiene explicación a esta diferencia en la frecuencia de presentación^{4,5}. La adrearquia prematura es la causa más frecuente de pubarquia precoz o prematura^{5,6}. La adrearquia es considerada el despertar de las glándulas

suprarrenales y normalmente se presenta entre los 7 y 8 años, en la mayoría de los casos no se manifiesta como pubarquia. Este proceso madurativo ocurre unos 2 años antes de la gonadarquia⁷⁻⁹. La ganancia ponderal y la obesidad se han asociado a una mayor frecuencia de presentación de la pubarquia precoz; se piensa que la ganancia ponderal puede ser el desencadenante.

RECuento FISIOLÓGICO

La adrearquia es considerada la "pubertad" de la glándula adrenal. Su aparición está relacionada con un aumento de la respuesta secretora de la zona reticular de la corteza adrenal a la hormona adrenocorticotropa hipofisaria (ACTH). La zona reticular es morfológicamente equivalente a la corteza adrenal fetal, ella desaparece virtualmente hacia los seis meses de vida post-natal, para reactivarse hacia los seis años o más tarde cuando se presentará la adrearquia. Con la maduración adrenal se incre-

Artículo recibido en: Marzo 2006. Aceptado para publicación en: Mayo 2006.

Dirigir correspondencia a: Dra. Minerva Licha. Correo: minerva_lich@hotmail.com

menta la actividad 17 α hidroxilasa y 17-20 liasa en combinación con una disminución de la actividad 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (3 β -OHDS) y en consecuencia se elevan la 17-OH pregnenolona, la dehidroepiandrosterona (DHEA) y la DHEA-sulfato (DHEA-S), el aumento en la producción de DHEA es un reflejo de la baja actividad de la enzima 3 β -OHDS. La zona reticular es la única zona de la adrenal que tiene actividad sulfotransferasa, por lo que la adrenal es la principal fuente de DHEA-S y este es el metabolito marcador bioquímico de la adrenarquia. Cuando los niveles séricos de DHEA-S se elevan por encima de 40 y 50 μ g/dl indican el advenimiento de la adrenarquia^{10,11}.

La Δ -4-androstenediona serica (producto de la zona fasciculata) no aumenta su concentración con la adrenarquia, sin embargo, ella puede producirse periféricamente a partir de DHEA-S y también puede producirse en la gónada, por lo tanto su elevación no refleja fielmente la producción adrenal¹². El marcador sustituto de la producción adrenal de la Δ 4 androstenediona es la 11 hidroxandrostenediona, pues la enzima necesaria para su formación se expresa exclusivamente en la adrenal, siendo así un esteroide específico de la zona reticular^{12,13}. La DHEA y DHEA-S son andrógenos relativamente débiles, pero sirven de sustrato para la síntesis de andrógenos más potentes como Δ 4 androstenediona y testosterona. En la adrenarquia los andrógenos séricos se encuentran en rangos similares a los de las primeras fases de la pubertad, estadio II de Tanner de vello púbico y guardan correlación con la edad ósea en condiciones basales. Tras la estimulación con ACTH las respuestas van desde el rango pre-puberal hasta el rango del adulto^{3,4,14,15}.

La adrenarquia como proceso fisiológico puede provocar una pubarquia precoz cuando también ella se adelanta en su tiempo de presentación, en algunos casos, además de adelantarse en el tiempo puede presentarse en forma exagerada o pronunciada caracterizándose por un inicio no solo precoz sino excesivo de la actividad de las glándulas adrenales, denominándose adrenarquia exagerada o pronunciada. La adrenarquia prematura ocurre con mayor frecuencia en niñas con RCIU (peso al nacer inferior a 1.5 desviaciones estándar del promedio para la edad gestacional) y en niñas con sobrepeso u obesidad.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Hay dos formas clínicas de presentación de la pubarquia precoz una típica y otra atípica; la primera está ligada al proceso fisiológico de la adrenarquia y considerada una variante normal, y la segunda,

representa un hiperandrogenismo pre-puberal o una pubertad precoz. La pubarquia precoz típica, la cual se conoce como pubarquia precoz aislada, también se denomina simple o benigna, y es considerada una variante normal de la pubertad^{1,3,5}. Es una condición autolimitada⁷ caracterizada por la simple aparición del vello púbico y ocasionalmente axilar, olor apocrino, incremento de la actividad sebácea especialmente en la cara, sin ningún otro signo de desarrollo sexual. La velocidad de crecimiento es normal y la edad ósea apropiada a la edad cronológica^{3,5}. En algunos casos la velocidad de crecimiento puede acelerarse transitoriamente y haber un ligero avance de la maduración ósea correlacionado con la edad talla, este adelanto siempre es inferior a 2 desviaciones estándar^{16,17,18}. Por ser una manifestación clínica de la adrenarquia normal o fisiológica, los niveles de andrógenos adrenales tanto basales como estimulados con ACTH se encuentran a $\pm 2,57$ DS, indicando una esteroidogénesis normal: DHEA-S, Δ -4 androstenediona y testosterona alcanzan niveles séricos similares al estadio II de Tanner de vello púbico y correspondientes con la edad ósea^{10,18}.

En la pubarquia precoz atípica, además de la aparición del vello púbico, hay otros signos de hiperandrogenismo o de pubertad precoz¹⁸⁻²¹. Los signos de hiperandrogenismo orientan al diagnóstico de alteraciones funcionales o tumorales de las adrenales o de las gónadas. La aparición de botón mamario en las niñas o el aumento del volumen testicular (>4 ml) en el varón sugiere pubertad precoz. Se consideran signos de hiperandrogenismo en la pre-pubertad: aumento de la velocidad del crecimiento, adelanto de la maduración ósea con una relación EO/ET >1, hipertrofia muscular, acné quístico, aumento del vello corporal, hipertrofia del clítoris, agrandamiento del pene, voz ronca, etc. En la pubertad y post pubertad: acné, hirsutismo, hipertrofia muscular, trastornos menstruales, atrofia de mamas, aumento de la libido, son algunas de las manifestaciones clínicas más frecuentes^{21,22}.

¿QUÉ BUSCAR EN LA HISTORIA CLÍNICA Y EXAMEN FÍSICO?

Antecedentes e historia clínica

Peso y talla al nacer: el bajo peso al nacer para la edad gestacional (inferior a 1,5 DS con respecto al promedio para edad gestacional), especialmente cuando es seguido de una recuperación exagerada en el peso y en la talla en la vida postnatal se ha asociado a pubarquia precoz y alteraciones endocrino metabólicas^{23,24}, aún sin que estas niñas hayan llegado a presentar obesidad, ellas exhiben un riesgo

mayor de progresar hacia el desarrollo de una variante del síndrome de ovarios poliquísticos (PCOS) con hiperandrogenismo, hiperinsulinemia, dislipidemia, disadipocitoquinemia, exceso de grasa central y déficit de masa magra^{23,25,26}. El peso alto al nacer esta asociado a mayor riesgo de diabetes Mellitus tipo2 (DM2) y enfermedad cardiovascular (ECV). Antecedentes Familiares de DM2, PCOS, hipertensión arterial (HTA); por lo importante de la herencia en la predisposición a estas patologías y la relación de ellas con la hiperinsulinemia y el síndrome metabólico^{5,21,22,27-30}.

EXAMEN FÍSICO

Antropometría: peso, talla, índice nutricional en pacientes menores de 11 años y el índice de masa corporal (IMC) en mayores de 11 años, relación cintura – cadera. El sobrepeso, la obesidad y la adiposidad central o visceral están asociadas a pubarquia precoz, resistencia a la insulina y síndrome metabólico^{5,22,27,28,31-33}.

Signos cutáneos: Hirsutismo: sugiere HSC no clásica o de comienzo tardío o una fuente androgénica tumoral o funcional de la adrenal o de las gónadas. **Estrías:** sugieren hipercortisolismo y también se consideran una manifestación clínica de resistencia a la insulina²². Acantosis nigricans, este signo puede presentarse en personas sanas pero al igual que la pubarquia precoz es un marcador clínico de resistencia a la insulina y síndrome metabólico^{22,24}, en algunos casos es atribuible a la genética (africanos).

EXÁMENES DE LABORATORIO

Test LHRH: cuando concomitantemente con la pubarquia precoz hay signos de desarrollo puberal; botón mamario en las niñas o aumento del volumen testicular > de 4ml en el varón.

Andrógenos basales: en todos los casos:17OH-progesterona, delta 4 androstenediona, DHEA-sulfato, y testosterona.

Test de ACTH: cuando la relación edad ósea/edad talla sea >1 y/o hayan signos de pubarquia precoz atípica y/o elevación de la 17-OH-progesterona basal. Se considera elevada esta cuando en los pre-puberales es >1ng/ml y en los púberes o post púberes >2ng/ml (18, 35). Algunos autores recomiendan practicar el test de ACTH en todos los casos⁷.

Interpretación del Test de ACTH: la respuesta a la estimulación con ACTH da cabida a tres posibles diagnósticos: 1) Respuesta normal; 2) Adrenarquia exagerada o pronunciada; 3) HSC no clásica: 21 hidroxilasa, 11 hidroxilasa o 3β-OHDS.

Respuesta normal: Los andrógenos séricos tanto

básales como estimulados estarán a $\alpha 2,57$ DS del promedio de los controles normales para edad y sexo^{9,15,20}. Se cree que hay entonces una sensibilidad periférica aumentada que favorece la aparición del vello pubiano (15). Lashanski, publicó los resultados de la estimulación con ACTH en una población pediátrica sana, tomando en cuenta la edad y el sexo, e incluyendo desde el recién nacido de pretérmino (26-28 semanas) hasta la pubertad^{35,36}. Estas determinaciones sirven como referencia para la práctica clínica.

Adrenarquia exagerada: se evidencia un hiperandrogenismo adrenal funcional en el cual la glándula remeda o mimetiza una exagerada adrenarquia fisiológica. Se presenta entonces una hiperrespuesta que involucra los $\Delta 5$ esteroides: 17OH pregnenolona y DHEA, pero también de los esteroides $\Delta 4$ androstenediona y 17OH progesterona. La respuesta de los andrógenos a la estimulación ACTH supera las 3DS por encima de lo normal para la edad y el sexo llegando inclusive a ser mayor que la de los controles con igual estadio puberal^{5,9,14,37-39}. No se ha logrado demostrar mutaciones en aquellos pacientes con niveles de $\Delta 5$ precursores entre 5 y 10 DS por encima del promedio post estimulación ACTH³⁹⁻⁴¹. La mayoría de la adrenarquias exageradas han sido erróneamente etiquetadas como formas no clásicas de HSC por déficit de 3β-OHDS³⁸.

La adrenarquia exagerada es denominada con diferentes términos: adrenarquia prematura, hiperandrogenismo prepuberal, adrenarquia pronunciada, etc. Esta condición se caracteriza por el inicio precoz y excesivo de la actividad adrenal y puede ser un indicador de futuras enfermedades en la adultez por tres razones fundamentales:

- Muchas niñas con pubarquia precoz tienen el antecedentes de bajo peso al nacer (BPAN) y se piensa que hay un trastorno endocrinometabólico secuencial de origen prenatal que se inicia con ese BPAN, prosigue con pubarquia precoz por adrenarquia exagerada y finalmente da origen a un hiperandrogenismo adrenal y ovárico en la pubertad. Aún queda por esclarecer las bases fisiopatológicas^{23,42}. En los varones la pubarquia precoz no se asocia ni con BPAN ni con anormalidades endocrino metabólicas.
- Desde el momento de aparición de la pubarquia precoz pudiera detectarse hiperinsulinemia y todo el cortejo de alteraciones que la acompañan. Hiperinsulinemia y dislipidemia se han descrito en la etapa pre-puberal y el hiperandrogenismo ovárico y la disfunción ovulatoria en la post-pubertad^{27,32,43}. Se ha reportado en las niñas hispano-caribeñas mayor riesgo de desarrollar

PCOS y en las afro-americanas las complicaciones de la hiperinsulinemia³⁹.

- c) Hasta un 45% de las niñas con pubarquia precoz por adrenarquia exagerada presentaran un cuadro de hiperandrogenismo ovárico funcional, a los 2-3 años de la menarquia, caracterizado por una hiperrrespuesta de 17OH progesterona al estímulo con agonistas de GnRH^{25,44}.

El patrón de la respuesta de la ACTH de la adrenarquia exagerada fue descrito inicialmente en mujeres hiperandrogenicas y posteriormente se ha observado como un hallazgo común en las niñas con pubarquia precoz y en las adolescentes con antecedentes de pubarquia precoz. Además del hiperandrogenismo ovárico funcional, estas tienen mayor incidencia de hiperandrogenismo adrenal funcional idiopático en la post-pubertad^{25,44}.

La respuesta exagerada al ACTH se atribuye a una mayor actividad de las enzimas 17 α hidroxilasa y 17-20 liasa por una regulación anormal o disregulación de ambas enzimas, las cuales son codificadas por el mismo gen, (Citocromo P450C17) que se activan tanto en la adrenal como en el ovario, y que catalizan respectivamente el paso de progesterona a 17OH progesterona y de la 17 OH progesterona a Δ 4 androstenediona, esta disregulación se inicia primero en el adrenal porque madura antes que el ovario, pero forma parte de un mismo proceso que posteriormente involucrará al ovario³⁸. Se piensa que tanto el hiperinsulinismo, como el aumento de la IGF-I libre pueden potenciar la acción del ACTH sobre la síntesis esteroidea adrenal. La relación entre andrógenos e hiperinsulinismo no esta clara. La Insulina y el IGF-I, estimulan la síntesis de andrógenos y podrían tener una base fisiopatológica en la fosforilación de la serina de la cadena β del receptor de insulina que determina la insulinoresistencia y la fosforilación de las serinas del citocromo P450C17 que aumenta la actividad 17-20 liasa y por tanto aumenta la síntesis androgénica, adrenal y ovárica^{38,45}.

Hiperplasia adrenal congénita No Clásica (HSC NC)
El diagnóstico de las formas leves o tardías de HSC se establecerá según la respuesta de los metabolitos marcadores a la estimulación con ACTH.

Déficit 21 hidroxilasa: el metabolito marcador es la 17OH progesterona la cual incrementará sus valores tras la estimulación con ACTH, los puntos de corte varían según los autores, para la Dra. New⁴⁶: una 17OH progesterona >15ngr/ml es diagnóstica para hiperplasia adrenal congénita no clásica 21 OH; cuando la 17OH progesterona alcanza valores entre 12 y 15ngr/ml, se requiere un estudio genético para confirmar el diagnóstico de hiperplasia, adre-

nal o descartarlo; cuando la 17 OHprogesterona es < 12ngr/ml, se considera normal y elimina el diagnóstico de hiperplasia. Para la Dra. Ibanez¹⁹: una 17OH progesterona >10ng/ml tiene valor diagnóstico para déficit 21 hidroxilasa pero amerita confirmación genética; una 17OH progesterona entre 5 y 10 ng/ml, caracteriza a los heterocigotos y una 17OH progesterona <5mgr/ml, es considerada una respuesta normal, eliminando el diagnóstico de bloqueo enzimático..

Déficit 3 β hidroxisteroide deshidrogenasa: Forest y Castro-Feijóo, utilizan cifras absolutas de esteroides delta 5 (DHEA, DHEA-S Y 17OH pregnenolona) y los consideran alterados si los valores se encuentran tres veces más elevadas que el límite superior de lo normal (básales y estimuladas) y una relación 17OH pregnenolona / 17OH progesterona y DHEA/ Δ 4 androstenediona mayores ambas de 15. Deben estar elevadas los 3 Δ 5 esteroides y las dos relaciones a la vez para establecer el diagnóstico⁴⁷. Para otros autores, tras la estimulación ACTH, los Δ 5 esteroides deben superar los 10 DS con respecto al promedio para la edad y el sexo^{40,48,49}.

Déficit 11 hidroxilasa: si los valores de 11desoxicortisol, posterior al estímulo resultan, mayores de 15ngr/ml, la actividad de renina plástica debe ser normal o baja. La 17OH progesterona puede estar un poco elevada y confundir el diagnóstico con déficit 21 hidroxilasa, una relación Δ 4 androstenediona/ 17OH progesterona mayor de 1 a 2 sugiere déficit de 11 hidroxilasa y cuando es menor de 0.5 ó igual sugiere déficit 21 hidroxilasa⁴⁷.

SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON PUBARQUIA PRECOZ

Vigilancia del crecimiento y de la aparición y curso de la pubertad

En la pubarquia precoz típica no hay afectación ni del crecimiento ni del momento de inicio de la pubertad por lo que no habrá compromiso de la talla final. En la pubarquia precoz atípica, el hiperandrogenismo es tan importante que acelera la maduración ósea y puede afectar la talla final, exponiendo al paciente a una talla baja en la adultez. La pubertad de las niñas con pubarquia precoz atípica (adrenarquia exagerada o HSC no clásica) va a estar signada por hirsutismo, trastornos menstruales, disfunción ovulatoria, etc. De los casos con pubarquia atípica aquellas con adrenarquia exagerada y antecedentes de BPAN, pueden presentar una pubertad rápidamente progresiva (alteración del TEMPO) y adelantada (aparición del botón mamario entre 9 y 10 años), esto puede comprometer aún más la talla final. El tratamiento con análogos de LHRH no siempre es

efectivo en cuanto al incremento de la talla final, por lo que no se aconseja su uso sistemático, la detección y corrección precoz del hiperinsulinismo podría ser una vía terapéutica para mejorar la talla final de estas pacientes⁴³.

Vigilancia de las alteraciones endocrino metabólicas **En las prepuberales** se debe monitorizar la insulinemia, glicemia y perfil lipídico⁵⁰. La glicemia e insulina de ayunas nos permiten evaluar la relación glicemia/insulina de ayunas (Valor Normal >7) y el HOMA-IR (Valor Normal <3.16) y así documentar criterios bioquímicos de resistencia a la insulina⁵¹⁻⁵³. La tolerancia oral glucosada se practicará cuando la relación glicemia/insulina basal este alterada o cuando exista sobrepeso/obesidad y/o signos clínicos de resistencia a la insulina o condiciones asociadas: hipertensión arterial, dislipidemia, acantosis y/o antecedentes en familiares de primero y segundo grado de DM2, hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular temprana (<55 años). La tolerancia glucosada oral nos permitirá establecer si existen alteraciones en la glicemia y/o insulinemia. En niños y adolescentes los puntos de corte para la resistencia a la insulina son: basal $\geq 15 \mu\text{UI/ml}$, pico poscarga $\geq 150 \mu\text{UI/ml}$ y/o valor a las dos horas $\geq 75 \mu\text{UI/ml}$ ³⁵. La utilización de la relación triglicéridos/HDL-colesterol (Valor Normal <3,5) permitirá no solo predecir riesgo cardiovascular sino que es considerada un marcador bioquímico de resistencia a la insulina⁵⁴⁻⁵⁶.

En las puberales y post-puberales además de la vigilancia de la aparición de los diferentes componentes del Síndrome Metabólico²², se debe monitorizar la aparición de hiperandrogenismo ovárico funcional ya que una de cada dos niñas con pubarquia precoz desarrollará en la pubertad este cuadro, el cual es más frecuente cuando ha habido una adrenergia exagerada^{25,40}. El hiperandrogenismo ovárico funcional se manifiesta en la pubertad temprana y se hará más evidente a medida que avanza la pubertad. Igualmente la función adrenal deberá ser re-evaluada en la post-pubertad⁵⁷.

En la post-pubertad se deben practicar, en primer lugar el test de estimulación con leuprolide (500 microgramos VSC), siempre entre el tercer y octavo día del ciclo menstrual o a los dos meses de amenorrea. Se medirá 17OH progesterona a las 24 horas, si la respuesta es mayor de 160ng/dl o 4,75 nmol/l sugiere un hiperandrogenismo adrenal funcional con o sin ovarios poliquísticos⁵⁸.

Si al practicar el test de estimulación con ACTH la respuesta es normal, el caso califica para hiperandrogenismo ovárico funcional. Si hay respuesta exagerada en ambas pruebas se

diagnostica hiperandrogenismo mixto. Si no hay respuesta al test con leuprolide pero sí al test con ACTH se hace el diagnóstico de hiperandrogenismo adrenal funcional⁵⁹. El test de supresión con dexametasona ayuda a confirmar el origen de los derivados androgénicos y a descartar tumor suprarrenal (dexametasona 0,5mg v.o. c/6 - 8h por 5 días). Se medirá 17OH progesterona, testosterona, DHEA y Cortisol, si hay supresión con cortisol $<1 \mu\text{dl}$ se confirma el origen suprarrenal, en caso de tumores suprarrenales no habrá supresión o será muy escasa⁴⁵.

TRATAMIENTO

Se instalará tratamiento solo si hay sintomatología. Prepuberes: aceleración de la maduración ósea y pobre predicción de talla. Puberes y postpuberes: hirsutismo, acné severo, irregularidades menstruales, (masas testiculares producidas por el crecimiento de restos adrenales testiculares tras estímulo por la ACTH) e infertilidad.

Hidrocortisona: 5-10mg/m²/24h HSC No clásica.

15-20mg/m²/24h HSC clásica.

5mg/m²/24h Hiperandrogenismo adrenal funcional En el HAF (adrenergia exagerada), se instala tratamiento para prevenir pubertad adelantada y evitar la aparición de PCOS durante la pubertad^{36,53,60}.

Se indica la hidrocortisona hasta completar el crecimiento lineal y luego se cambia a prednisona o dexametasona. En las adolescentes con HAF se instala este tratamiento por 1-2 años. En la HSC no clásica se puede usar este tratamiento, o se tiene la alternativa de utilizar antiandrógenos. Generalmente los individuos con errores leves de la esteroidogenesis (HSC No clásica) tienen adecuado cortisol por lo que no siempre van a necesitar tratamiento esteroideo. Los riesgos del tratamiento con glucocorticoides deben ser sopesados contra los beneficios e instaurar el tratamiento de forma individual⁴⁵. Dentro de los antiandrógenos, se utiliza el acetato de ciproterona a una dosis de 50mg/d, que corrige los síntomas del hiperandrogenismo y frena la secreción adrenal⁴⁷. En el año 2004 Ibáñez y cols⁶¹, reportaron el uso de metformina en niñas con alto riesgo de PCOS por presentar BPAN y pubarquia precoz, confirmando que los beneficios del tratamiento se revierten al discontinuar el uso de la metformina, sugiriendo su uso continuo. En la niñas pre-puberales utilizaron una dosis de 425mg/día una vez al día en la hora de la cena durante seis meses. En este estudio⁶¹, los parámetros bioquímicos y la composición corporal mejoraron bajo tratamiento, lo cual pone en evidencia la eficacia y seguridad del medicamento.

CONCLUSIONES

En todo paciente con pubarquia precoz en primer lugar hay investigar la etiología para así identificar si existe una patología subyacente. Una vez establecida la causa, se indicará tratamiento según la misma y según el momento de presentación del hiperandrogenismo. En la prepubertad, cuando la causa es una adrenarquia exagerada o un bloqueo enzimático de expresión tardía el tratamiento será necesario cuando pueda haber afectación de la maduración ósea y por ende de la talla definitiva. la hidrocortisona es el tratamiento de elección. En las pacientes postmenárquicas podemos utilizar la dexametasona o los antiandrógenos

Las pacientes deberán ser seguidas a largo plazo, al menos hasta tres años después de finalizada la pubertad para detectar las anomalías endocrinas y metabólicas asociadas, entre ellas la disfunción ovárica y/o adrenal, dislipidemia, hiperinsulinemia, PCOS, síndrome metabólico.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Wilkins L. Abnormalities and variations of sexual development during childhood and adolescence. In: *Advances Pediatrics*. Interscience, New York. 1948; 3: 159.
2. Ibáñez L, Di Martino J, Potau N, Saenger P. Premature Adrenarche – Normal Variant or Forerunner of Adult disease? *Endocrine Reviews*. 2000; 21: 671-696.
3. Reiter E, Saenger P. Premature Adrenarche. *The Endocrinologist* 1997; 7:85-88.
4. Silverman SH, Migeon CJ, Rosenberg E, Wilkins L. Precocious growth of sexual hair without other secondary sexual development: "premature pubarche" a constitutional variation of adolescence. *Pediatrics* 1952; 10:426-432.
5. Eyzaguirre F, García. Pubarquia Precoz: ¿Condición Normal o patológica?. *Rev Chil Pediatr* 2004;75: 379-382.
6. Pang S. Precocious thelarche and premature adrenarche. *Pediatr Ann* 1981;10:340-345.
7. Blondel RD, Foster MB, Dave KC. Disorders of Puberty. *Am Fam Physician* 1999; 60:45-49.
8. Sklar CA, Kaplan SL, Grumbach MM. Evidence for dissociation between adrenarche and gonadarche: studies in patients with idiopathic precocious puberty, gonadal dysgenesis, isolated gonadotropin deficiency and constitutionally delayed growth and development. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;55:548-556.
9. Rosenfield R. Normal and Almost normal precocious variations in pubertal development, premature pubarche and premature telarche. *Horm Res* 1994;41(suppl 2):7-13.
10. Kelnar CJH, Brook CGD. A mixed longitudinal study of adrenal steroid excretion in childhood and a mechanism of adrenarche. *Clin Endocrinol* 1983;19:117-129.
11. Babaola AA, Ellis G. Serum DHEA-S in normal pediatric population. *Clin Biochem* 1985;18:184-189.
12. Riddick LM, Garibaldi LR, Wang ME, Senne AR, Klimah PE, Clark AT, Levine LS, Oberfield SE, Pang S. 3 beta -Androstenediol glucuronide in premature and normal pubarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:46-50.
13. Holawnia O, Owen EJ, Conway GS, Round J, Honour JW. Studies to confirm the source of 11hydroxyandrostenedione. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1997;41:875-880.
14. Korth-Schutz S, Levine LS, New MI. Serum Androgens in normal pubertal children with precocious adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;55:548-556.
15. Rosenfield RL, Lucky AW. Acne, hirsutism, and alopecia in adolescent girls. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993;22:607-537.
16. Pang S. Premature adrenarche. *Pediatr Adolesc Endocrinol* 1984;13:173-184.
17. Parker LN. Adrenarche. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991;20:71-83.
18. Saenger P, Reiter EO. Premature Adrenarche: A Normal Variant of Puberty?. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:236-238.
19. Ibáñez L, Ferrer A, Rodríguez-Hierro F. Aparición de los signos puberales en la niña. *Endocrinología del Niño y del Adolescente*, Ed Mediterraneo, Segunda edición, 2002;160-71.
20. Siegel SF, Finegold DN, Urban MD, Mc Vie R, Lee PA. Premature Pubarche: etiological heterogeneity?. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:239-247.
21. Ibáñez L, Verdis R, Potau N, Zampolli M, Ghizzoni L, Albizu MA, Carrascosa A, Bernasconi S, Vicens-Calvet E. Natural History of premature pubarche: an auxological study. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:254-257.
22. Ten S, Mac Laren N. Insulin Resistance Syndrome in Children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2523-2539.
23. Ibáñez L, Potau N, Francois I, de Zegher F. Precocious pubarche, hyperinsulinism and ovarian hyperandrogenism in girls†: relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3558-3662.
24. Potau N, Ibáñez L, Sanchez-Ufarte C, Rique S, de Zegher F. Pronounced adrenarche and precocious pubarche in boys. *Hormone Res* 1999;51:238-241.
25. Ibáñez L, Potau N, Verdis R, Zampolli M, Terzi C, Gussinyé M, Carrascosa a, Vicens-Calvet E. Postpubertal outcome in girls diagnosed of premature pubarche during childhood: increased frequency of functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1599-1603.

26. Kirchengast S, Huber H. Body Composition Characteristics and Body Fat Distribution in Lean Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Hum Reprod* 2001;16:1255-1260.
27. Ibáñez L, Ong K, de Zegher F, Marcos MV, del Rio L, Dunger DB. Fat distribution in non obese girls with and without precocious pubarche: central adiposity and androgenaemia from puberty to post-menarche. *Clin Endocrinol* 2003;58:372-379.
28. Di Martino J, Saenger P. Premature adrenarche and insulin resistance. Abstracts from the 5th workshop on Clinical Paediatric Endocrinology. Dresden. Germany 2001 (2-3).
29. ACE Position Statment on the Insulin Resistance Syndrome. *Endocr Pract* 2003;9:345-352.
30. Soto N, Mericq G. Restricción del crecimiento fetal e insulinoresistencia. Nuevos hallazgos y revisión de la literatura. *Rev Med Chile* 2005;133:97-104.
31. Rosenfield R, Qin Ke-Nam. Premature adrenarche. *Up to Date* 10-1, 2002; 1-4.
32. Ghizzoni L, Petrucci L, Voltero A. Premature pubarche. *Acta Biomed, Ateneo Parmense* 2000;71:79-82.
33. Charcakuk ML, Trivin C, Brauner R. Premature pubarche as an indicator of how body weight influences the onset of adrenaeche. *Eur J Pediatr* 2004;163:89-93.
34. Burke JP, Hale DE, Hazuda HPA. Quantitative scale for acanthosis nigricans. *Diab Care* 1999;22:1655-1658.
35. Lashansky G, Saenger P, Fishman K, Gautier T, Mayes D, Berg G, DiMartino-Nardi J, Reiter E. Normative data for adrenal steroidogenesis in a healthy pediatric population: age and sex-related changes after ACTH stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:740-748.
36. Concensus statment on 21 OH Deficiency from Lawson-Wilkins. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4048-4053.
37. Oberfield SE, Amer T, Tyson D, Soranno D, David R, Lee E, Levine LS. Altered sensitivity to low dose dexametasone in a subset of patients with premature adrenarche. *J Clin. Endocrinol. Metab.* 1994;79:1002-1004.
38. Azziz R, Dewally D, Overbach D. Non classic adrenal hyperplasia: current concepts. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:810-815.
39. Banerjee S, Raghavan S, Wasserman E, Linder B, Saenger P, DiMartino-Nardi J. Hormonal findings in African American and Caribbean Hispanic girls with premature pubarche: implications for Polycystic Ovarian Syndrome. *Pediatrics* 1988;102:36-41.
40. Sakkal-Alkaddour H, Zhang L, Yang X, Chang YT, Kappy M, Slover RS, Jorgensen V, Pang S. Studies of 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase genes in infants and children manifesting premature pubarche and increased adrenocorticotropin-stimulated 5 delta-steroid levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3961-3965.
41. Frindick JP. 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *Medicine Instant. Access to the Minds of Medecine*. April 2003.
42. Neville KA, Walker JL. Precocious pubarche is associated with SGA, prematurity, weigth gain and obesity. *Arch Dis Childhood* 2005;90:258-265.
43. Silfen ME, Mambo AM, Ferin M, Mac Mahon DJ, Levine L, Oberfield S. Elevated free IGF-I levels in pre-pubertal hispanic girls with premature adrenarche: relationship with hyperandrogenism and insulin sensitivity. *J Cin Endocrinol Metab* 2002;87:1398-403.
44. Ibáñez L, Potau N, Zampolli M, Virdis R, Gussinyé M, Carrascosa A, Saenger P, Vicens-Calvet E. Use of Leuprolide Acetate response patterns in the early diagnosis of pubertal disorders: comparison with the gonadotropin-releasing hormone test. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:30-35.
45. Rodríguez-Hierro F, Ibáñez L. Hiperandrogenismo: diagnóstico. *An Esp Pediatr* 2002;65:28-33.
46. New M, Lorensen F, Lerner AJ, Kohn B, Oberfield SE, Pollack MS, Dupont B, Stoner E, Levy DJ, Pang S, Levine LS. Genotyping steroid 21-hydroxilase deficiency: hormonal referente data. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:320-325.
47. Pombo M. Tratado de Endocrinología Pediátrica. Tercera Edición. Mc Graw-Hill Interamericana. 2002.
48. Azziz R, Bradley Jr, Potter HD. Beta-Hydroxisteroid dehydrogenase deficiency in hyperandrogenism. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:889-995.
49. Ibáñez L, Potau N, de Zegher F. Precocious pubarche, dislipidaemia, and low IGF-binding protein-I in girls: relation to the reduced prenatal growth. *Pediatr Res* 1999;46:320-322.
50. Barcenilla AC, Sainz de la Maza VT, Ibáñez L, Rodríguez-Hierro F. Influencia del peso al nacer sobre el inicio y progresión de la pubertad. en la pubarquia precoz. *An Pediatr (Bar)* 2004;60:436-9.
51. Vugui P, Saenger P, DiMartino J. Fasting glucose insulin ratio: a useful measure of insulin resistance in girls with premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4618-4621.
52. Keskin M, Kurtoglu S, Kendircim M. Homeostasis Model Assessments is more reliable than the fasting glucode/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005;115:500-503.
53. Stern SE, Williams K, Ferrannini E, De Fronzo R, Bogardus C, Stern M. Identifications of individuals with insulin resistance using routine. Clinical measurements. *Diabetes* 2005;54:333-339.
54. MacLaughlin T, Reaven G, Abbasi T, Lamendola C,

- Saad M, Waters D, Simon K, Krauss RM. Is there a simple way to identify insulin-resistant Individuals at increased risk of cardiovascular disease? *Am J Cardiol* 2005;96:399-404.
55. Reaven G. Metabolic syndrome pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002;106:286-288.
56. Sadovsky R. Metabolic markers predict insulin resistance. *Am Family Physician* 2004;43:5-8.
57. Lucky AW, Rosenfield RL, McGuire J, Rudy S, Helke J. Adrenal androgen hyper responsiveness and adrenocorticotropin in women with acne and/or hirsutism: adrenal enzyme defects and exaggerated adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:840-848.
58. Ibáñez L, Potau N, Chacon P, Pascual C, Carrascosa A. Hyperinsulinaemia, dyslipaemia and cardiovascular risk in girls with a history of premature pubarche. *Diabetologia*.1998;41:1057-1063.
59. Ibáñez L, Potau N., Zampolli M, Prat N, Gussinyé M, Saenger P, Vicens-Calvet E, Carrascosa A. Source localization of androgen excess in adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1778-1784.
60. Rodríguez-Rigau LJ. Treatment of hyperandrogenism in the female adolescent. *Endocrinologia* 1993;40:167-169.
61. Ibáñez L, Valls C, Marcos MV, Ong K, Dunger D, de Zegher. Insulin sensitization for girls with precocious pubarche and with risk for polycystic ovary syndrome: effects of prepubertal initiation and postpubertal discontinuation of metformin treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4331-4337.