



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE PEDIATRÍA
“DR. SILVESTRE FRENK FREUND”**

Título:

**“EVOLUCIÓN CLÍNICA DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE PUBARCA TEMPRANA
EN LA CONSULTA EXTERNA DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA EN UNA UNIDAD
DE ALTA ESPECIALIDAD.”**

Tesis para obtener el título de especialista en:

PEDIATRÍA MÉDICA

Tesista:

**Dra. Ángeles Monserrat Rodríguez Sánchez
Médico residente de Pediatría
Matricula. 99367854
Teléfono:5554029474
Correo electrónico. angelesmonserrat@hotmail.com**

Tutor de Tesis:

**Dra. Eulalia Garrido Magaña
Médico Adscrito Endocrinología Pediátrica
Matricula. 9237313
Teléfono:5521095505
Correo electrónico. eulalia.garrido@imss.gob.mx**

CIUDAD DE MÉXICO 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



CONTENIDO

1. Resumen.....	2
2. Antecedentes.....	4
3. Justificación.....	14
4. Planteamiento del Problema.....	15
4.1 Pregunta de Investigación.....	15
5. Objetivo General.....	16
5.1 Objetivos Específicos	16
6. Material y Métodos.....	17
7. Descripción del estudio.....	18
8. Descripción de las variables.....	19
9. Análisis de Datos.....	21
10. Aspectos Éticos	21
11. Resultados.....	22
12. Discusión.....	28
13. Conclusiones.....	31
14. Referencias.....	32



RESUMEN

“Evolución clínica de pacientes con diagnóstico de pubarca temprana en la consulta externa de endocrinología pediátrica en una unidad de alta especialidad.”

Autores. Dra. Eulalia Garrido Magaña. Dra. Angeles Monserrat Rodriguez Sánchez

Antecedentes. La pubarca temprana es la presencia de vello púbico de características sexuales secundarios sin otros caracteres sexuales secundarios, es una condición benigna y autolimitada, con edad de aparición en niñas antes de los 8 años y en niños de los 9 años, con otros datos de actividad apocrina (vello axilar, olor apocrino, acné), es frecuente en mujeres (9:1); la causa más frecuente es la adrenarquia temprana idiopática 65% debiéndose descartar otras patologías, esta etiología se ha asociado como marcador clínico de alteraciones metabólicas que pueden aparecer antes o después de la pubertad, por lo que su diagnóstico oportuno permitirá tomar acciones para prevenir complicaciones.

Objetivo. Describir la evolución clínica de pacientes enviados con el diagnóstico de pubarca temprana atendidos en la consulta de Endocrinología Pediátrica.

Objetivos específicos. Conocer la edad de la presentación y la frecuencia del género, identificar la frecuencia de prematurez y/o peso bajo al nacer, de datos clínicos de actividad androgénica (vello púbico, vello axilar, olor apocrino), la edad biológica, determinar la velocidad de crecimiento y conocer el diagnóstico definitivo.

Materiales y métodos. Todos los pacientes con diagnóstico de envío de pubarca o adrenarca temprana entre enero 2016 y diciembre 2020, se tomaron datos de antecedentes de peso y talla al nacer, características clínicas iniciales (peso, talla, IMC, tanner púbico, presencia o ausencia de olor apocrino y vello axilar), edad biológica por edad ósea, y se analizó el seguimiento donde se identificaron las características clínicas iniciales y finales, la velocidad de crecimiento durante este periodo y el diagnóstico definitivo.

Análisis estadístico. Retrospectivo, longitudinal, observacional, se utilizó medias de desviación estándar, medianas mínimos y máximos para variables cuantitativas, frecuencias simples y porcentajes para variables cualitativas

Resultados. Se encontraron 19 pacientes con los criterios de inclusión, sexo femenino en 84.2% y sexo masculino 15.8%, edad de aparición de pubarca mediana de 6 años 6 meses, estado nutricional normal en el 62%, edad ósea (o edad biológica) de 8 años, presentaron tanner púbico



estadio 2 en el 89.4%, olor apocrino 42%. El 57.89% con diagnóstico de pubarca idiopática temprana, con antecedente de prematurez 36.6%, cursaron con una velocidad de crecimiento normal y edad ósea no incrementada de >1 año a la edad cronológica.

Conclusiones. Los pacientes con pubarca temprana fueron más frecuentes en el sexo femenino con una edad de presentación de 6 años 6 meses, la prematurez es el antecedente más frecuente en el 36.6% con un peso adecuado para la edad gestacional, la edad ósea fue semejante a la edad cronológica desde la valoración inicial hasta el momento del diagnóstico definitivo. El olor apocrino el dato clínico de actividad androgénica más frecuente en el 42%, cursaron con una velocidad de crecimiento acorde a la edad, el diagnóstico más frecuente fue la pubarca idiopática temprana.



2. ANTECEDENTES.

PUBERTAD.

La pubertad es el periodo del desarrollo humano en el que tienen lugar los cambios somáticos que marcan la diferencia entre la infancia y la edad adulta, se trata de un proceso madurativo, una secuencia de varios pasos con una duración media entre 4-5 años caracterizado por la maduración y activación del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal (HHG) conduciendo a la aparición de características sexuales secundarios, aceleración del crecimiento, desarrollo de la capacidad reproductiva, así como el inicio de los cambios psicológicos, emocionales, sociales y mentales propios de la adolescencia. Se inicia habitualmente entre los 8 y 13 años en las mujeres y entre los 9 y 14 años en lo hombres.¹

El eje HHG se compone del hipotálamo con las neuronas productoras de GnRH (Hormona Hipotalámica liberadora de gonadotrofinas), la hipófisis con las células gonadotropas hipofisarias, responsables de la producción y liberación de las gonadotrofinas (LH: Hormona luteinizante y FSH: hormona foliculoestimulante) y las gónadas con las células responsables de la liberación de los esteroides sexuales, que a su vez provoca el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios.²

En el desarrollo fetal del eje HHG este se activa durante el primer trimestre de gestación presentando un pico de niveles de gonadotrofinas a las 24 semanas, posteriormente es inhibido por el retrocontrol negativo de las hormonas placentarias principalmente el estradiol, de manera que al nacimiento los niveles de gonadotrofinas son bajos.³ Posterior al nacimiento, la desaparición de los esteroides sexuales maternos permite la reactivación del eje HHG a partir de la primera semana de vida postnatal dando como resultado la secreción pulsátil de GnRH que conduce a niveles elevados de gonadotrofinas con un pico de 1 a 3 meses, tiempo conocido como “mini pubertad”; los niveles de FSH son más elevados en niñas; mientras que, en los valores predomina la LH, estos disminuyen a los 6 meses en los varones, mientras que los niveles de FSH se mantienen elevados en las niñas hasta los 2-3 años.⁴

Después de esta fase, el HHG se mantiene sin actividad, su inhibición es el resultado de una alta sensibilidad de las neuronas GnRH a los bajos niveles de esteroides sexuales; sin embargo, esta inhibición no es completa ya que en las niñas muestran niveles séricos de FSH ligeramente



elevados, que con frecuencia y a consecuencia de ello pueden desarrollar quistes foliculares ováricos, lo que puede secretar de manera transitoria cantidades significativas de estrógenos, provocando telarquia este siendo un episodio autolimitado y aislado (telarquia prematura aislada).⁵

Después de permanecer sin cambios en la pulsatilidad durante años, en el periodo prepuberal tardío que es aproximadamente 2 años antes de que aparezcan los primeros signos clínicos de la pubertad, la secreción pulsátil de la GnRH se reanuda e incrementa progresivamente provocando que el eje HHG se reactive con incremento en los niveles de LH y FSH lo que conduce a un aumento de la actividad gonadal, la LH estimula a las células intersticiales (células de la teca ováricas y células de Leydig testiculares) mientras que la FSH actúa sobre las células derivadas de cordones sexuales (células de la granulosa en el ovario y células de Sertoli en el testículo). La testosterona en el varón y el estradiol en la mujer son los principales responsables del desarrollo sexual secundario; los estrógenos estimulan el crecimiento de mamas, genitales y endometrio mientras que la testosterona estimula el crecimiento de pene, testículos, vello y secreción pilosebácea; ambos esteroides sexuales, intervienen en la aceleración del ritmo de crecimiento tanto de forma directa como en la estimulación del crecimiento y maduración de la epífisis e indirectamente la estimulación de la hormona de crecimiento (GH) y el factor de crecimiento semejante a la insulina 1 (IGF-1).⁶⁻⁷

Los cambios clínicos de la pubertad inician con la aparición y el desarrollo de los caracteres secundarios, siguiendo una secuencia relativamente predecible y categorizada en cinco fases o estadios de Marshall y Tanner, con un progreso de cada etapa de alrededor de 6-8 meses. La secuencia de estos eventos, en las niñas el 90% inicia con crecimiento mamario mientras que un 10% que puede iniciar con la aparición del vello púbico, cursan con una velocidad de crecimiento acelerado e incremento de la talla durante los siguientes tres años entre 20-25 cms, a nivel de genitales los ovarios muestran un aumento del estroma ovárico y de los folículos (5-7mm) con aumento progresivo hasta alcanzar tamaño ovárico adulto, el útero aumenta progresivamente por estímulo estrogénico hasta adquirir forma de pera invertida con dimensiones de longitud de 75mm y un volumen de 20cc en la edad adulta; los genitales externos la vulva cambia de grosor por el acumulo de grasa a nivel del monte de venus, los labios mayores y menores aumentan de tamaño, la vagina crece longitudinalmente, y la menarquia que es el



último evento del desarrollo puberal, se presenta de 1 año 6 meses a 2 años después del inicio del crecimiento mamario.⁸

En el caso de los varones en primer signo de desarrollo puberal es el crecimiento testicular (4cc) como resultado del desarrollo de los tubos seminíferos, se produce cambio escrotal, la piel se hace más gruesa, rugosa y de color rojiza oscura debido al aumento de los niveles de testosterona en el 95% y 5% de origen adrenal, seguido de aparición del vello púbico y crecimiento peneano, que comienza a desarrollarse entre los 12 a 18 meses después del crecimiento testicular (primero longitud y después grosor), aproximadamente 2 años después aparece vello axilar, vello púbico y vello facial; el aceleramiento de la talla coincide con el crecimiento longitudinal del pene y con un incremento de la talla entre 25-30 cms en total. La espermaquia suele aparecer alrededor de los 13 años, con un volumen testicular de alrededor de 12cc.

En cuanto a la maduración ósea presenta múltiples variaciones individuales, el inicio puberal suele coincidir con una edad ósea de entre 10,5 años y 11 años en la niña, y la menarquia entorno a los 13 años de maduración ósea; en el caso del varón suele comenzar entre los 12-13 años ósea. La aparición del sesamoideo del pulgar suele coincidir con el comienzo de la pubertad en ambos sexos.⁹

VARIANTES NORMALES DE LA PUBERTAD

En el diagnóstico diferencial de la patología puberal, se debe tener en cuenta que existen variantes del desarrollo puberal que se consideran normales incluye la: Adrenarquia temprana, la telarquia aislada y la pubertad adelantada.¹⁰

Pubertad adelantada

Este se considera cuando el desarrollo puberal en niñas inicia entre los ocho a nueve años y en los niños entre los nueve a diez años, con una secuencia de aparición de los caracteres secundarios normal. Estos pacientes tienen antecedentes familiares de pubertad adelantada; al ser evaluados generalmente su talla se sitúa en percentiles elevados para la edad (percentil >90-97) por encima de talla genética, adelanto de la maduración ósea y con velocidad de crecimiento en percentiles elevados para la edad y sexo de las tablas de referencia poblacional, terminan su crecimiento antes que el resto y suelen alcanzar una talla acorde a la talla genética.



Estos pacientes no precisan de tratamiento, ya que no hay evidencia de que frenar la pubertad pueda mejorar la talla adulta.¹¹

Telarquia prematura aislada

Definido como la presencia de desarrollo mamario aislado en ausencia de otro signo clínico de maduración puberal en niñas menores de 8 años, con un pico de incidencia en los primeros dos años de vida. Es relativamente frecuente, con una incidencia de hasta 21 casos por cada 100,000/año; varía entre 2.2% a 4.7% entre niñas de 0 a 48 meses; con otro pico de presentación entre los 5 y 7 años, en estos casos se ha descrito mayor probabilidad de evolucionar a un cuadro de pubertad precoz.¹²

Se ha propuesto que es resultado de una mayor sensibilidad del tejido mamario al estrógeno circulante en niñas prepuberes, a la secreción de estrógenos por quistes foliculares del ovario, al aumento de la producción de precursores de estrógenos de origen suprarrenal así como el aumento de estrógenos en la dieta siendo resultado de contaminación exógena de alimentos; provocando activación parcial transitoria del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal con secreción excesiva de hormona foliculoestimulante. Puede ser un proceso autolimitado que tiende a la regresión espontánea en el 60%, no requiere tratamiento, aunque se recomienda realizar seguimientos periódicos hasta la desaparición.¹³

Pubarca y adrenarca temprana.

La adrenarca es un proceso fisiológico caracterizado por la maduración de la zona reticular de la corteza suprarrenal, se presenta de manera normal entre los 6 y 8 años, conduciendo a un incremento progresivo de la secreción de precursores de andrógenos suprarrenales como la Dehidroepiandrosterona (DHEA) y sulfato de Dehidroepiandrosterona (DHEA-S); es un evento independiente de la secreción gonadotrópica y no se ha asociado como un evento para el inicio de la maduración gonadal.¹⁴⁻¹⁵

La pubarca se define como la aparición de vello púbico dependiente de andrógenos suprarrenales relacionado con la activación del receptor de andrógenos en el folículo piloso, siendo la testosterona y la Dehidroepiandrosterona (DHEA) los más potentes; este puede desarrollarse al mismo tiempo o después del inicio de otros signos puberales (telarca en las mujeres y aumento del volumen testicular en los hombres), y en pocos casos puede preceder a estos signos.¹⁶⁻¹⁷



La pubarca temprana aparece antes de los ocho años en niñas y nueve años en varones siendo de características sexuales secundarios, es decir grueso y rizado, con o sin presencia de vello axilar y olor apocrino, en ausencia de otros caracteres sexuales secundarios (desarrollo mamario o aumento del volumen testicular (>4cc)).¹⁸ Se desconoce la prevalencia de la población general, en nuestro país hay pocos estudios relacionados a este padecimiento; siendo más frecuente en mujeres que en hombres con una proporción 9:1.¹⁹

La causa más frecuente es secundaria a la activación aislada y precoz de la síntesis de andrógenos suprarrenales (adrenarca temprana 65%)²⁰ cuando se adelanta en su tiempo de presentación o se presenta de forma exagerada; los andrógenos suprarrenales se pueden encontrar discretamente incrementados para su edad y sexo; sin embargo, en niveles prepuberales. Clínicamente aparte del vello púbico, ocasionalmente cursan con vello axilar, olor apocrino e incremento de la actividad sebácea especialmente en la cara; presentan una velocidad de crecimiento normal y una edad ósea acorde a la edad cronológica, en algunos casos la velocidad de crecimiento se acelera transitoriamente y un ligero avance de la edad ósea correlacionado con la edad talla; sin embargo, este adelanto es inferior a 2 desviaciones estándar (DE). Es una condición autolimitada considerada benigna, se ha observado al momento del diagnóstico hay presencia de datos de resistencia a la insulina, sobrepeso u obesidad, así como alteraciones en el metabolismo de los lípidos; constituye un diagnóstico de exclusión, sin embargo, amerita seguimiento entre 6 meses a 1 año para un diagnóstico definitivo.²¹

En la pubarca temprana, además de la aparición del vello, si hay otros signos de hiperandrogenismo se debe de orientar al diagnóstico a alteraciones funcionales o tumores de la glándulas adrenales o gonadal; la principal es la hiperplasia suprarrenal congénita variedad no clásica, enfermedad de origen genético, de herencia autosómica recesiva caracterizada por déficit enzimático en la esteroidogénesis, este déficit se produce por un mecanismo de retroalimentación negativa, un aumento de la producción de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) y secundario una hiperestimulación de la corteza suprarrenal motivando la elevación de los esteroides previos al bloqueo enzimático, siendo la más frecuente la deficiencia 21- α -hidroxilasa (CYP21A2) presentando valores incrementados de 17 hidroxiprogesterona basal y tras estímulo con ACTH, el 87% de estos pacientes presentan pubertad precoz, el diagnóstico de confirmación se realiza mediante el oportuno estudio genético; en segundo lugar deficiencia



de 11- β -hidroxilasa (CYP11B1) y en tercer lugar y de forma excepcional la deficiencia de 3- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (HSD3B2).²²

Dentro de otras causas genéticas se encuentra el hiperandrogenismo adrenal congénito ACTH dependiente, presentando resistencia primaria a cortisol causada por un defecto en la mutación en el receptor de glucocorticoide existiendo una retroalimentación negativa deficiente y consecuentemente una respuesta compensatoria de ACTH cursan con hipercortisolismo, hiperandrogenismo y virilización, otra causa genética es la deficiencia de cortisona reductasa provocada por el déficit del enzima 11- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (HSD11B1) causando defecto en el metabolismo periférico del cortisol presentando fallo en la regeneración de cortisol desde cortisona conduciendo a un aumento compensatorio de ACTH y un hiperandrogenismo adrenal moderado.²³

Otras causas importantes son los tumores virilizantes de origen gonadal (ovárico en niñas y testicular en niños), suprarrenal o tumores germinales productores de β -HCG extragonadales (hígado, pulmón, cerebro), o mixtos; pueden cursar con signos de hipercortisolismo (Síndrome de Cushing).²⁴

La administración exógena de esteroides o la presencia de efectos secundarios a tratamientos pueden ser causantes de aparición de vello púbico, de los más frecuentes son esteroides anabólicos, anticomiciales (fenitoina, valproato de magnesio), exposición a esteroides tópicos o tras la administración de gonadotropina coriónica para el tratamiento de criptorquidia. Habitualmente las manifestaciones son transitorias y si la exposición no es prolongada no se presenta aceleración de la velocidad de crecimiento ni maduración ósea. Otras causas de aparición de vello como diagnostico diferencial debemos considerar vello fino no terminal en área pubica y/o axilar, hipertrichosis con incremento de vello corporal de forma anormal para edad, raza, sexo en zonas no típicamente androgénicas.²⁵

El diagnóstico de pubarca temprana se basa en la exclusión de otras causas de hiperandrogenismo puberal, por lo que se debe de realizar una anamnesis completa; de los antecedentes es importante el país de origen; la incidencia varía entre diferentes poblaciones, con informes que van desde el 5% en raza negra hasta más del 30% en raza hispana; datos del



desarrollo puberal de los padres principalmente el inicio de la menarca de la madre así como si cursó con alteraciones menstruales, otros antecedentes familiares importantes; la presencia de hirsutismo, problemas de fertilidad y síndrome de ovario poliquístico (SOP).²⁶

De los antecedentes personales, la edad gestacional y datos antropométricos al nacimiento principalmente el peso al nacimiento, ya que se ha considerado que el retraso del crecimiento intrauterino y el pequeño para la edad gestacional o incluso menor peso al nacimiento están asociados con una producción excesiva de andrógenos antes de la pubertad, especialmente si se acompaña de un incremento rápido de peso en la infancia, observándose mayor prevalencia en niñas.²⁷

Se debe de hacer énfasis en el tiempo de evolución de la aparición del vello en región púbica, así como la aparición de vello en otras zonas corporales, si se acompaña de otros caracteres sexuales secundarios, si cursa con un incremento en la velocidad de crecimiento, presencia de olor corporal, aumento de peso o presencia de acné. A la exploración física se debe explorar peso, talla, índice de masa corporal (IMC), presencia o no de otros caracteres sexuales secundarios, acné, acantosis nigricans, datos de virilización como hipertrofia del clítoris, hirsutismo, aumento de la musculatura y atrofia mamaria.²⁸

En cuanto al diagnóstico bioquímico se considera que el sulfato de Dehidroepiandrosterona (de síntesis exclusivamente suprarrenal) es el mejor marcador de la secreción de andrógenos suprarrenales con valores normales $<1\mu\text{mol/l}$ ($40\mu\text{g/dl}$) por lo que ante valores superiores de $700\mu\text{g/dl}$ son sugerentes de patología tumoral. En el caso de la androstenediona que se sintetiza en la glándula suprarrenal pero también en gónadas (ovario y testículo), en el caso de causa idiopática los niveles serán normales, sin embargo, en la hiperplasia suprarrenal congénita son discretamente elevados. Otros andrógenos como la testosterona de síntesis exclusiva en testículos y ovarios, valores muy elevados ($>2\text{ ng/ml}$) sugieren patología tumoral. Niveles de 17-hidroxiprogesterona de síntesis mixta (principalmente en glándula suprarrenal y menor en ovario) con valores mayores de 2 ng/dl sugieren hiperplasia suprarrenal congénita no clásica y se deberá realizar prueba de estimulación hormonal con ACTH, así como estudio genético para confirmar diagnóstico. Otros estudios importantes ante la asociación con alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos siendo la principal asociación a la resistencia a la insulina, se deberá realizar



perfil lipídico completo con insulina y glucosa para hacer valoración de HOMA (Índice de resistencia a la insulina).²⁹⁻³⁰

Dentro de la valoración integral, se debe analizar la edad biológica al momento de la primera evaluación la cual se realiza través de indicadores de maduración ósea como Tanner-Whitehouse (TW2) o Greulich y Pyle, utilizando radiografía postero-anterior de la mano y muñeca no dominante, ya que en pacientes con pubarquia temprana puede estar moderadamente adelantada respecto a la edad cronológica pero corresponde con la edad talla, en caso de varianza mayor de 2 años, obliga la búsqueda de otra patología causante de maduración ósea. Otros estudios de imagen realizados son ultrasonido abdominal ante la sospecha de tumor de origen suprarrenal, ultrasonido pélvico para descartar tumor ovárico se debe valorar tamaño, relación cuello/fondo uterino y presencia de línea endometrial para confirmar si no hay datos de inicio de pubertad (en caso de duda se debe de realizar resonancia magnética) y ultrasonido testicular para valorar asimetría testicular, volumen testicular.³¹

Cuando se ha observado la presencia de pubarca antes del periodo fisiológico normal, después de una exploración física minuciosa, vigilancia de la velocidad de crecimiento y se ha excluido otras causas de hiperandrogenismo prepuberal el diagnóstico es benigno, ameritando un seguimiento entre 6 meses a 12 meses, especialmente si los signos androgénicos son leves, ya que del 13 al 18.4% progresan a pubertad precoz.³²

Estudios de evolución clínica de la pubarca temprana

De las revisiones que se han descrito sobre esta patología Diaz A, et al. New York (2008)³³ en un estudio de 38 pacientes, el 76.3% eran mujeres y 23.7% hombres, con una edad media de evaluación inicial de 7.33 +/- 1.23años (rango 4.33-10.8 años), de las mujeres el 62% con sobrepeso y 31% con obesidad, la edad ósea el 47% incrementada aproximadamente 1.5 años por arriba de la edad cronológica, siendo encontrado con mayor frecuencia en mujeres (59%); similar a lo reportado por Sancho Rodríguez ML, Barcelona (2018) que analizó la evolución de 92 pacientes, el 72.8% mujeres y el 27.2% varones, con edad media de inicio de pubarquia de 8.38,3 ± 0,7 años en los niños y 7,1 ± 0,6 años en las mujeres, las niñas presentaron pubarquia prematura a una edad más temprana que los niños (p<0,001);el 59% tenían sobrepeso u obesidad quienes presentaron niveles séricos más altos de DHEAS y edad ósea avanzada encontrando una correlación entre ambos (r=0,449; p=0,05).³⁴



En cuanto a los antecedentes de importancia en diversas revisiones predomina el peso bajo para la edad gestacional o prematuridad, así como el sobrepeso y obesidad basado en índice de masa corporal como lo reportado por Mejorado FK, et al. Barcelona (2017), donde se estudiaron 76 niñas; el 90.7% de raza caucásica, edad media de 7,59 años (7,31 -7,87años), antecedentes de una edad media de menarca materna de 12,2 años, un 27.3% antecedente de familiar de Síndrome de Ovario poliquístico, 37.5% de hiperandrogenismo y un 16.7% problemas de fertilidad, solo 2 niñas(2.7%) con antecedente de peso bajo para la edad gestacional, el 21.2% presentó datos de resistencia a la insulina así como de acuerdo al IMC el 11,8% presentaban sobrepeso y 11,8% obesidad.³⁵ Lo reportado por Neville KA, Australia (2005), 89 pacientes (79 niñas y 10 niños), con edad media de inicio en niñas de 6.7 años (rango 2.7-8años), 7 niñas menores de 4 años y niños media de 8 años (rango de 5.4-8.6años), edad ósea media de avanzada de 0.8 años (0-2.3 años) en ambos sexos. En cuanto a las niñas con 88% con sobrepeso, 40% con prematuridad, 41% con peso bajo para la edad gestacional. En cuanto a los niños 80% con sobrepeso, 30% con prematuridad y 33% con peso bajo para la edad gestacional, concluyendo la asociación de peso bajo para la edad gestacional con aparición de pubarca temprana.³⁶

Se ha descrito que los niveles séricos de DHEAS se asocian con incremento de datos de hiperandrogenismo, edad ósea, así como con sobrepeso u obesidad como lo reportado Escobar ME. y col. Argentina (2007), en donde los pacientes con niveles elevados de DHEAS ≥ 400 ng/ml presentaron un estadio de tanner 3, el 26% con hipertrichosis de tipo prepuberal, 27% vello axilar, 2 pacientes con hipertrofia de labios mayores y 2 antecedentes de peso bajo para la edad gestacional, concluyendo que con niveles más altos de DHEAS más prevalencia de datos de virilización.³⁷

En otras revisiones Santos-Silva R. Barcelona (2018)³⁸ analizo 92 pacientes, el 72.8% mujeres y el 27.2% varones con edad media de inicio de $8.38 \pm 0,7$ años en los varones y $7,1 \pm 0,6$ años en las mujeres, presentaron edad ósea ligeramente acelerada (EO/EC >1 año) en todos los pacientes. No encontraron diferencias entre talla o IMC respecto al diagnóstico final el 65%(n=60) fueron clasificados como adrenarca prematura idiopática, el 23%(n=21) como pubertad precoz idiopática y el 12%(n=11) como Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica; lo que es similar a



Eyzaguirre FC, et al. Barcelona (2018) evaluaron 173 pacientes, el 91.3% de sexo femenino, con edad de presentación de 7.4 +/- 0.1 años sin significancia entre sexos, el 93% presentaba un estadio Tanner 2, 79% presentó olor axilar, la edad ósea ligeramente acelerada en la mayoría de los pacientes (EO/EC 1,1+/-0,01), el diagnóstico definitivo el 64.7% de los casos se clasificó como pubarca prematura idiopática, el 16,8% presentó pubertad precoz y por último Hiperplasia suprarrenal congénita en el 9.2% encontrándose secundaria a un defecto genético en la CYP21.³⁹

Hayes Dorado JP. (2007), estudió 59 niñas siendo la causa más frecuente la pubarquia precoz idiopática (n=57), el 75% entre los 6 y 7 años 11 meses, 8 pacientes (14%) fueron pequeñas para la edad gestacional, siete (12%) con antecedente de familiares con diabetes mellitus tipo 2 y tres niñas (5.3%) con antecedente familiar de ovario poliquístico. La edad ósea en 55 pacientes acorde a la edad cronológica y solo dos con edad ósea avanzada (>2 años); las otras dos pacientes una con pubertad precoz y una con hiperplasia suprarrenal no clásica, concluyendo que la causa más frecuente de pubarca es idiopática.⁴⁰

De acuerdo con los artículos anteriores mencionados coinciden que la prevalencia de este padecimiento es bajo, coincidiendo asociación de esta patología con antecedentes de pequeño para la edad gestacional, prematuridad, sobrepeso y obesidad lo cual puede tener complicaciones metabólicas antes o después de la pubertad; concluyendo que el diagnóstico definitivo más frecuente es idiopática, de evolución benigna y amerita un seguimiento entre 6 meses a 1 año desde la valoración inicial y descartando otras causas de hiperandrogenismo.



3. JUSTIFICACIÓN

La pubarca temprana ha sido considerado como una variante normal de la pubertad, su diagnóstico es de exclusión, por lo que se debe de descartar entidades como pubertad precoz, hiperplasia suprarrenal, tumores adrenales, entre otros.

Este padecimiento tiene asociación con antecedentes de pequeño para la edad gestacional, prematuridad, sobrepeso y obesidad.

La pubarca temprana en general no afecta negativamente el desarrollo puberal ni la talla final, sin embargo, se ha señalado que algunos pacientes años después pueden desarrollar alteraciones metabólicas como resistencia a la insulina (RI), acompañándose de alteraciones del perfil lipídico (disminución del colesterol HDL y aumento de los triglicéridos) con o sin de obesidad asociada.

Por lo que identificar las características clínicas de esta entidad nosológica permitirá realizar programas de prevención, estudios de investigación que pudieran incidir en la disminución de las complicaciones.



4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La pubarquia temprana puede corresponder a una variante del desarrollo normal del crecimiento, pero también puede existir una patología subyacente que la explique, los antecedentes de prematuridad, peso bajo para la edad gestacional, sobrepeso y obesidad pueden ser el inicio de un síndrome endocrino-metabólico (resistencia a la insulina, alteraciones de lípidos) a edades tempranas, por lo que conocer su evolución clínica permitiría identificar a los pacientes en forma más temprana y de ser posible implementar terapéuticas preventivas.

Los estudios realizados en México tienen más de 3 lustros de haberse realizado tiempo en el cual las características de nuestra población han cambiado con mayor frecuencia de obesidad y diabetes, por lo que se plantea la siguiente pregunta de investigación.

4.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

- ¿Cuál es la evolución clínica de pacientes con diagnóstico de inicio de pubarca temprana en la consulta de Endocrinología pediátrica?



5. OBJETIVO GENERAL

Describir la evolución clínica de pacientes enviados con el diagnóstico de pubarca temprana atendidos en la consulta de Endocrinología pediátrica

5.1 OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- Conocer la edad de la presentación y la frecuencia del género de pacientes con el diagnóstico de pubarca temprana.
- Identificar frecuencia de prematuridad y/o peso bajo al nacer de pacientes con el diagnóstico de pubarca temprana.
- Identificar la frecuencia de datos clínicos de actividad androgénica (vello púbico, vello axilar, olor apocrino) en pacientes con el diagnóstico de pubarca temprana.
- Identificar la edad biológica de pacientes con el diagnóstico de pubarca temprana.
- Determinar la velocidad de crecimiento de pacientes con el diagnóstico de pubarca temprana.
- Conocer el diagnóstico definitivo de pacientes con el diagnóstico de pubarca temprana.



6. MATERIAL Y MÉTODOS

Lugar. Consulta externa del servicio de Endocrinología Pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freud” del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social

Periodo de estudio. De enero del 2016 a diciembre de 2020

Población. Todos los pacientes entre 1 año y 7 años, con diagnóstico de envío de Pubarca o adrenarca temprana que acudieron a la consulta de Endocrinología pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freud” del Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS

Diseño de estudio. Retrospectivo, longitudinal, observacional

Muestra. No probabilístico por conveniencia

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de envío de pubarca temprana (presencia de vello en región púbica sin evidencia de telarca o incremento de volumen testicular (>4cc) en varones)
- Pacientes de ambos sexos en un rango de edad 1 año a 7 años
- Expedientes de sujetos que tengan un seguimiento mínimo de 6 meses a 12 meses por la consulta de Endocrinología pediátrica

Criterios de exclusión

- Pacientes que estén bajo manejo con medicamentos que causen incremento de vello (corticoesteroides, anticonvulsivos como fenitoína y valproato de magnesio)
- Pacientes con causas tumorales de hiperandrogenismo (tumores productores de hormona gonadotropina coriónica)
- Pacientes con expediente incompleto.



7. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.

A partir de las hojas de productividad (4-30-6) de enero del 2016 a diciembre del 2020 del servicio de Endocrinología Pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freud”, se localizaron todos los expedientes de los pacientes con diagnósticos de envío de pubarca o adrenarca temprana.

Se revisaron cada expediente electrónico y físico (carpeta amarilla) del archivo clínico:

- Nota de primera vez donde se identificaron los registros de antecedentes de peso y talla al nacer, características clínicas iniciales (peso, talla, IMC, tanner púbico, presencia o ausencia de olor apocrino y vello axilar).
- Edad biológica que se determinó con lo referido en la nota como edad ósea.
- En las notas de citas subsecuentes se identificó la evolución de las características clínicas iniciales
- En nota final o de alta se identificó el diagnóstico definitivo, el peso y talla final, para el cálculo de la velocidad de crecimiento (VC) se realizó por medio de la siguiente fórmula:

$$VC = \frac{\text{Talla Final} - \text{Talla inicial}}{\text{Número de meses}} \text{ y se expresó en cm por año.}$$

Estos datos se capturaron en una base de datos de una hoja codificada y se analizó los datos con apoyo de un programa estadístico para su análisis.



8. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES.

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de medición
Edad	Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento, hasta el inicio hasta el momento de la consulta.	Fecha registrada en el expediente clínico en la fecha de consulta inicial.	Cuantitativa continua	Años y meses
Sexo	Categoría de un individuo de las características fenotípicas que distinguen hombre y mujer	Se determinará en femenino o masculino según referido en nota de expediente i	Cualitativa Dicotómica.	Masculino Femenino
Peso inicial y final	Volumen del cuerpo expresado en kilos	Peso registrado en el expediente clínico en la primera y última consulta.	Cuantitativa continua	Kilogramos (kg)
Talla inicial y final	Se refiere a la longitud de la planta de los pies a la parte superior del cráneo	Talla registrada en el expediente clínico en la primera y última consulta.	Cuantitativa continua	Centímetros (cm)
Estado Nutricional	Se utiliza para clasificar el estado ponderal del sujeto a partir del IMC, el cual se calcula a partir de la fórmula peso (kg)/ talla (m ²); a partir de los 2 años y se clasifica de acuerdo con la clasificación de la CDC	Se obtendrá del peso y talla obtenidos en el expediente clínico en la primera consulta.	Ordinal Cualitativa	Normal Sobrepeso Obesidad
Edad Gestacional	Semanas de vida intrauterina cumplidas al momento del parto.	Edad gestacional registrada en la nota inicial de acuerdo con el interrogatorio materno o registro de certificado de nacimiento.	Cuantitativa continua.	Semanas de edad gestacional
Peso al nacimiento	Volumen del cuerpo expresado en gramos al momento del nacimiento.	Peso registrado en la nota inicial de acuerdo con el interrogatorio materno o registro de certificado de nacimiento.	Cuantitativa continua	Gramos (grs)
Edad de inicio de pubarca	Período de la vida que inicia la madurez sexual caracterizada por la presencia de vello púbico	Edad de presentación del vello en región pubica descrito en la nota de la primera valoración del expediente clínico.	Cuantitativa continua	Años y meses
Tanner púbico	Grado de desarrollo puberal de acuerdo con Escala de Tanner, describe cambios físicos que se observan en genitales, pecho y vello púbico, esta aceptada internacionalmente, clasifica y divide el continuo de cambios puberales en 5	Grado de presencia de vello a nivel púbico descrito en la nota de la primera valoración del expediente clínico.	Cualitativa Nominal	1, 2, 3, 4, 5



	etapas sucesivas que van de niño (I) a adulto (V)			
Olor apocrino	Presencia de secreción apocrina, que posterior a secreción, en las primeras horas las bacterias comienzan la degradación de la secreción con presencia de variedad de olor.	Olor referido si está presente o ausente al momento de la primera valoración del expediente clínico	Nominal dicotómica	Presente Ausente
Vello axilar	Presencia de vello de características sexuales secundarias en la región axilar.	Vello en región axilar, si está presente o ausente al momento de la primera valoración del expediente clínico	Nominal Dicotómica	Presente Ausente
Edad biológica	Indicador de maduración ósea al momento del estudio de acuerdo con el atlas de TW2 o Greulich y Pyle,; usando una radiografía postero anterior de la mano y muñeca no dominante	Radiografía de mano no dominante realizada en la primera valoración	Cuantitativa continua	Años y meses
Velocidad de Crecimiento	Resultado de la talla actual menos la talla previa entre fecha actual menos fecha previa, en un rango mayor o igual a 6 meses	Resultado de talla final al momento del diagnóstico definitiva menos talla inicial al momento de la primera valoración	Cualitativa continua.	Centímetros/año (cm/año)
Tiempo de vigilancia	Tiempo transcurrido desde la valoración inicial hasta el diagnóstico final o alta del servicio.	De acuerdo con la fecha de la nota inicial y la nota final del expediente clínico	Cuantitativa continua	meses
Diagnóstico definitivo	Resultado del proceso de protocolo de estudio desde la valoración hasta este resultado	De acuerdo con lo reportado en el expediente en la nota final o de alta del expediente clínico	Nominal Cualitativa	1) Pubarca prematura idiopática 2) Hiperplasia suprarrenal congénita 3) pubertad precoz 4) Otras



9. ANÁLISIS DE DATOS.

➤ Descriptivo

➤ Se calculó medidas de tendencia central y dispersión con base a la distribución de los datos esta fue no paramétrica se utilizó para variables cuantitativas medianas, min y max. Para las variables cuantitativas se resumieron en frecuencias simples y porcentajes.

10. ASPECTOS ÉTICOS.

De acuerdo con la Ley General de Salud, fracción I del artículo 89 de la constitución política de los Estados Unidos Mexicanos y con fundamentos en los artículos 1°, 2°, fracción VII, 3° fracción IX, 4°, 7° 13 apartado "A" fracciones I, IX, X apartado "B" FRACCIONES I, VI, 96,97,98,99, 100, 101, 102, 103 en materia de investigación, título segundo y capítulo I artículo 39 se clasificó como estudio sin riesgo y no requiere carta de consentimiento y asentamiento informado.

Este estudio fue presentado a los comités de investigación y bioética locales para su aprobación, con el número R-2021-3603-014.



11. RESULTADOS.

Características generales de la población

En el periodo de enero del 2016 hasta diciembre del 2020, se revisaron 52 expedientes con diagnóstico de envío de pubarca o adrenarca temprana de la consulta externa de Endocrinología Pediátrica, de los cuales 19 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión, 16 pacientes fueron del sexo femenino (84.2%) y sexo masculino 3 pacientes (15.8%), en la valoración inicial mediana de la edad en mujeres de 7 años (5-9), talla inicial 125.3cm (113.2-137.6) , Z score de 0.38 (-1.48 a 2.41), estado nutricional 62% normal, 25% sobrepeso y 13% obesidad, edad ósea (o edad biológica) 8 años (7-11); los hombres con edad de 9 años (7-11), talla inicial 130.6cm (113.2-137.6) y Z score 0.81 (-0.87 a 3.28), edad ósea 9 años (7-11), estado nutricional normal en el 67% y obesidad 33 %. **(Tabla 1)**

Tabla 1. Características generales de los pacientes		
	Femenino (n=16)	Masculino (n=3)
Edad valoración inicial (años)	7 (5-9)	9 (7-11)
Peso Inicial (kg)	27 (22.1-38.8)	26.5 (23.4-32.4)
Talla Inicial (cm)	125.3 (113.2-137.6)	130.7 (128.1-133)
Zscore	0.38 (-1.48 a 2.41)	0.2 (-0.87 a 3.28)
IMC		
Normal	10 (62%)	2 (67%)
Sobrepeso	4 (25%)	0
Obesidad	2 (13 %)	1 (33%)
Edad Ósea Inicial (años)	8 (7-11)	9 (7-11)
*Se expresa en mediana (min-máx.)		

La edad de aparición de la pubarca con mediana de 6 años 6 meses (5.6 -7.9) en sexo femenino y 6 años 4 meses (5-7) en sexo masculino. El Tanner púbico más frecuente fue estadio 2 en 17 pacientes (89%), mientras que el tanner púbico 3 solo se presentó en 3 pacientes (11%). Los datos de hiperandrogenismo fueron, olor apocrino en 8 pacientes (42%) y vello axilar solo un paciente en ambos sexos. **(Grafico 1 y 2)**



Gráfico 1. Tanner Púbico Inicial

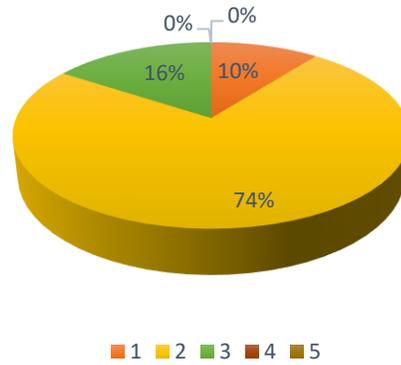
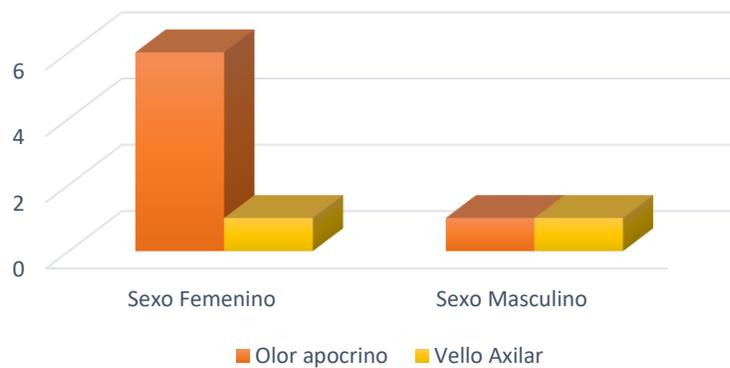


Gráfico 2. Presencia de Olor apocrino y vello axilar



Se realizaron estudios para descartar otras etiologías endocrinas como pubertad precoz e hiperplasia suprarrenal virilizante simple (HSVS). Un paciente con HSVS con niveles de 17 hidroxiprogesterona de 1424 ng/ml y 4 pacientes con pubertad precoz central con media de LH 0.49 mUI/ml y FSH 2.4 mUI/ml.



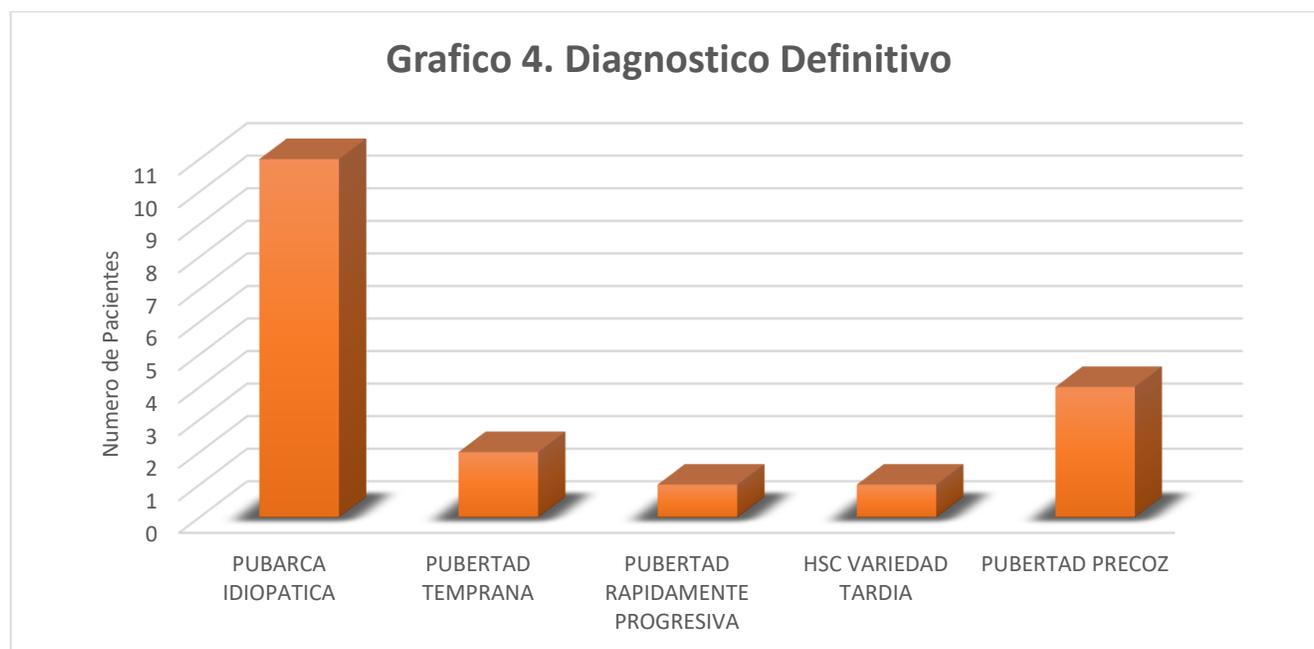
Características evolución clínica

Durante su evolución clínica el seguimiento fue de 10 meses (6-28), velocidad de crecimiento anualizada de 5.7cm (3.1-12), talla de última consulta, mediana de 130cm (116-143), Z score 0.14 (-1.23 a 3.49), el estado nutricional fue normal en el 47%, sobrepeso 37% y obesidad 16 %, observado incremento de sobrepeso en la evolución, la progresión del tanner en cuatro pacientes del sexo femenino a tanner púbico 3, mientras que en el sexo masculino sin progresión; en relación con el tanner mamario en 6 pacientes (38%) progreso a tanner mamario 2 y una paciente a tanner mamario 3 (6 %) y en el caso del sexo masculino sin progresión testicular; en cuanto a la edad ósea de 9 años (8-13). **(Tabla 2)**

Tabla 2. Características evolución clínica		
Tiempo de Seguimiento (meses)	10 (3-28)	
	Femenino (n=16)	Masculino (n=3)
Edad valoración final (años)	7 (6-10)	8 (6-11)
Peso final (kg)	31 (23.9-44)	31 (27.1-34.5)
Talla final (cm)	130 (116-143)	135.1 (132.5-138.6)
Z score	0.97 (-1.72 a 2.93)	-0.53 (-0.56-2.64)
IMC	18.7 (14.6-26)	17.1 (15.4-19.2)
Normal	6 (37.5%)	2 (67%)
Sobrepeso	7 (43.7%)	0
Obesidad	3 (18.75%)	1 (3 %)
Edad Ósea final (años)	9 (8-12)	10 (8-13)
Tanner púbico final	Tanner 2= 12 (37 %) Tanner 3= 1 (6 %)	Tanner 1= 3
Tanner mamario/Testicular	Tanner 1= 9 (56 %) Tanner 2= 6 (37 %) Tanner 3= 1 (6 g%)	Tanner 1= 3
Velocidad de crecimiento (anual)	6.2 (3.1-12)	5.5 (4.4-7.44)
*Se expresa en mediana (min-máx.)		



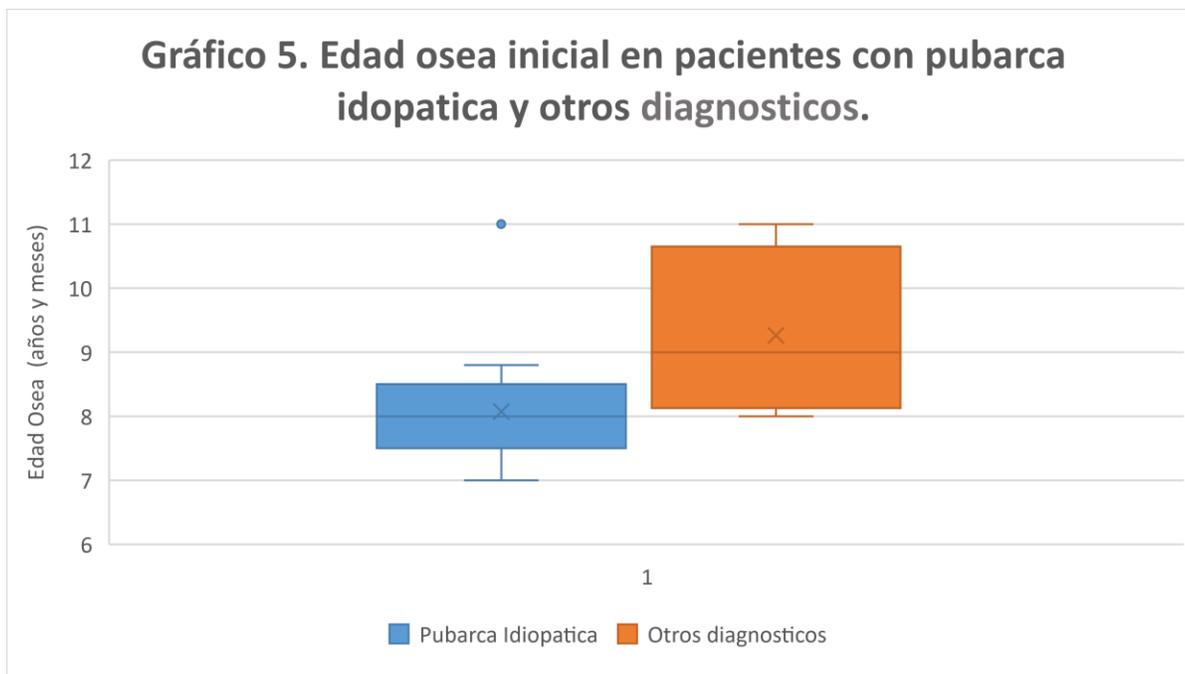
Al momento de la valoración final, dando el diagnóstico definitivo se encontró que la pubarca idiopática se presentó en 11 pacientes (58%), pubertad temprana 2 (10%), pubertad precoz 4 pacientes (22 %), pubertad rápidamente progresiva en un paciente (5 %) e Hiperplasia Suprarrenal Congénita variedad tardía un paciente (5 %). **(Gráfico 4)**



Pubarca Idiopática

De los 11 pacientes con diagnóstico de pubarca idiopática, nueve pacientes fueron del sexo femenino (82 %) y dos del sexo masculino (18 %), con antecedente de prematuridad en el 37 %, edad gestacional mediana de 36 semanas (28-38), los pacientes con otros diagnósticos presentaron edad gestacional de 38 semanas (36-42) ambos grupos con peso adecuado para la edad gestacional.

Edad de aparición de pubarca fue de 7 años (6-9), talla 124.7cm (113.2-130.7), Z score -0.07 (-1.48 a 2.18); edad ósea 8 años (7-11) y el estado nutricional fue normal en 73%, sobrepeso 18.% y obesidad 9.%, vs los pacientes con otros diagnósticos en que la edad de aparición fue 6 años (6.6-9.4), Zscore de talla 0.96 (-1.22-3.28), edad ósea 9 años 7mesess (8-12) y estado nutricional normal 50%, sobrepeso 25% y obesidad 25%. **(Gráfico 5)**



Las características clínicas iniciales fueron tanner púbico 2 en todos los pacientes, la presencia de olor apocrino en 3 pacientes (27 %) y vello axilar solo un paciente, la valoración hormonal en los pacientes con pubarca idiopática presentaron niveles de Hormona Luteinizante (LH) mediana 0.12 mUI/ml (0.1-0.19), testosterona 0.23 ng/dl (0.02-0.7), Dehidroepiandrosterona sulfato 80.70 ug/dl (65-146.8), Androstenediona 0.46 (0.3-0.8) ng/ml y 17-Hidroxiprogesterona 0.72 ng/ml (0.21-1.8). (Tabla 3)

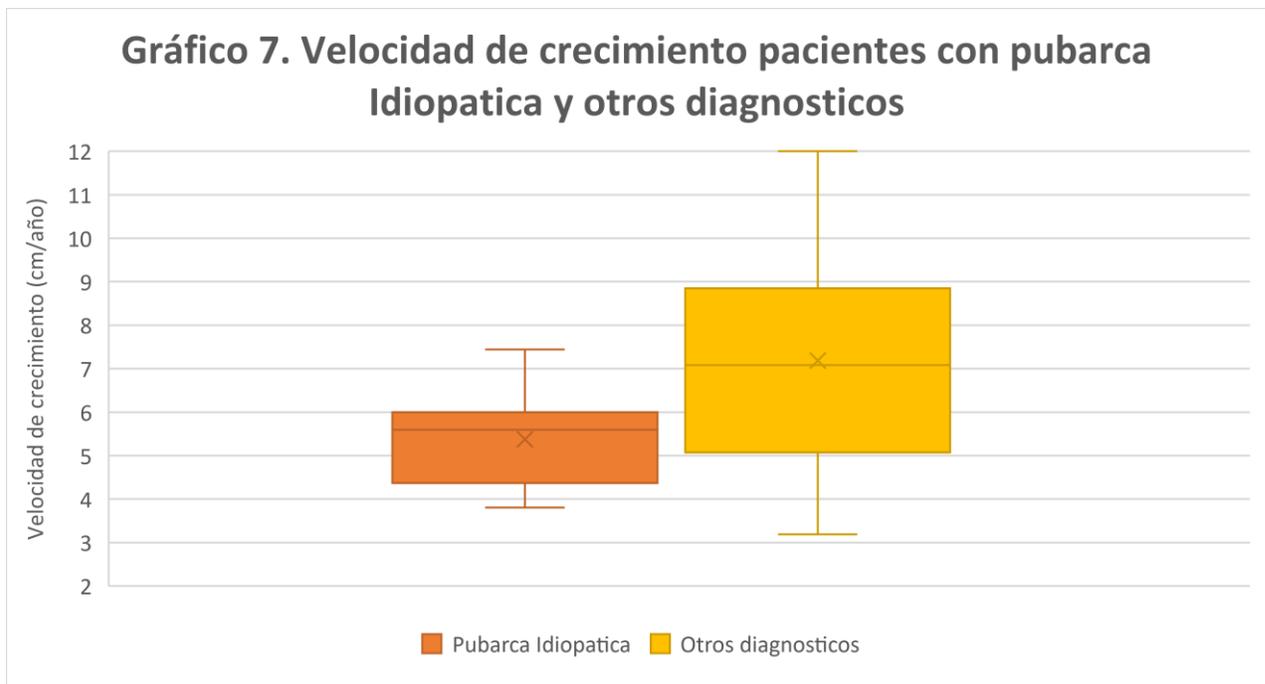
Tabla 3. Niveles hormonales séricos

	Pubarca idiopática (n=11)	Otros (n=8)
Hormona Luteinizante (mUI/ml)	0.12 (0.1-0.19)	0.49 (0.08-0.8)
Hormona Foliculoestimulante (mUI/ml)	1.93 (0.9-3.19)	2.4 (0.11-4.49)
Estradiol (pg/ml)	4.44 (+/-5)	
Testosterona (ng/dl)	0.23 (0.02-0.7)	0.16 (0.02-0.45)
Dehidroepiandrosterona sulfato (ug/dl)	75.45 (25.2-146.8)	91.9 (27.3-184)
Androstenediona (ng/ml)	0.42 (0.3-0.7)	0.51 (0.32-0.8)
17-Hidroxiprogesterona (ng/ml)	0.72 (0.21-1.8)	0.86 (0.7-1424)



La evolución que presentaron estos pacientes fue velocidad de crecimiento anualizada de 5.54cm (3.8-7.4), talla de última consulta con Zscore de 0.31(-1.23 a 0.81), edad ósea de 8 años 6 meses (8-13), estado nutricional normal en 55%, sobrepeso 36 % y obesidad 9%, en cuanto a la progresión puberal solo un paciente progreso a tanner púbico 3; se realizó el seguimiento por 4 años solo en un paciente, donde se evidencio que curso con velocidad de crecimiento normal hasta la progresión del tanner testicular. **(Gráfico 7)**

En cuanto a los pacientes con otros diagnósticos presentaron una velocidad de crecimiento anualizada de 7cm (3.1-12), talla final en Zscore de 0.96 (-1.0 a 3.4), edad ósea de 9 años 7 meses (8-12), estado nutricional normal en 38%, sobrepeso 37% y obesidad 25%, y progresión puberal solo un paciente a tanner púbico 3.





12. DISCUSIÓN

La pubarca idiopática es un padecimiento muy poco frecuente, en México desconocemos la prevalencia exacta, así como la evolución de estos pacientes, nuestra UMAE es centro de referencia lo que nos permite estudiar una amplia población con este padecimiento.

Se realizó este estudio con la finalidad de informar la frecuencia y evolución de los pacientes con diagnóstico de envió de adrenarca o pubarca temprana en un periodo de 5 años, se revisaron 52 expedientes encontrando diagnósticos de envió erróneos con confusión entre pubarquia temprana que es solo la presencia de vello púbico y pubertad temprana con la presencia de desarrollo puberal entre los ocho a nueve años en niñas y en los niños entre los nueve a diez años con una secuencia de aparición de los caracteres sexuales secundarios normal, también se excluyeron pacientes bajo tratamiento con anticomieles y corticoesteroides principalmente el uso de valproato de magnesio ya que estos producen aparición de vello y puede confundirse con pubarquia ; de estos expedientes solo 19 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión.

En cuanto a las características generales de nuestra población encontramos que el sexo femenino fue el más frecuente en el 84.2% similar a lo reportado por Diaz³⁴ en el 76.3%, Sancho³⁴ el 76.3% eran mujeres y 23.7% hombres, Santos-Silva³⁸ reportando que de 92 pacientes el 72.8% mujeres y 27.2% hombres e Eyzaguirre³⁹ de 173 pacientes, el 91.3% de sexo femenino.

La edad de aparición de la pubarca en el sexo femenino fue de 6 años 6 meses y en el caso de los varones de 6 años 4 meses evidenciando que se presenta en edades más precoces en el caso del sexo masculino lo cual difiere a lo reportado por Sancho³⁴ donde evidenció que se presenta a una edad más temprana en el sexo femenino ($p < 0,001$).

En cuanto a la edad de valoración inicial encontramos que en el caso de las mujeres fue de 7 años; sin embargo, en el caso de los hombres fue de 9 años por lo que inferimos que ante del desconocimiento de la importancia del padecimiento no se envió a tiempo para una valoración por el especialista.

En la somatometría inicial, presentaron talla y un estado nutricional normal difiriendo de la literatura donde se refiere que estos pacientes pueden presentar sobrepeso u obesidad como lo reportado por Sancho-Rodríguez³⁴ que el 59% presentaron sobrepeso y Neville³⁶ en el 88%.



Al realizar la valoración de la edad biológica mediante la edad ósea encontramos que presentaron una edad ósea similar o menor de 1 año respecto a la edad cronológica similar a lo reportado por Santos-Silva³⁸ que presentaron una edad ósea ligeramente acelerada >1 año; en tan solo en 4 pacientes presentaron una edad ósea de más de 2 años de adelanto lo que hizo sospechar de otra etiología.

En cuanto a las características del tanner púbico el más frecuente fue de estadio 2, mientras que 3 pacientes de características de estadio 3; otros datos clínicos de hiperandrogenismo fueron el olor apocrino en el 42% y solo el 10% presentaron evidencia de vello axilar, esto es esperado y similar a lo reportado ante la activación de la síntesis de andrógenos suprarrenales de manera precoz.²⁰

Se realizaron estudios hormonales para descartar otras etiologías endocrinas, encontrando que los niveles de gonadotrofinas eran prepuberales y andrógenos suprarrenales en rangos normales para los pacientes con pubarca idiopática, encontramos un paciente del sexo masculino elevación de 17-Hidroxiprogesterona con criterios de hiperplasia suprarrenal virilizante simple (HSVS) y 4 pacientes con niveles puberales de Hormona Luteinizante (LH), realizándose prueba de estimulación con GnRH integrándose el diagnóstico de pubertad precoz central.

Durante la consulta del diagnóstico definitivo, posterior a la realización de estudios complementarios o de un seguimiento, encontramos que el 57.8% se diagnosticó la causa etiológica de pubarquia idiopática confirmando que en nuestra población ante la presencia de pubarca temprana es el diagnóstico más frecuente, semejante a lo descrito por Santos³⁸ en 42 pacientes el 65% pubarca prematura idiopática, el 23% pubertad precoz y el 12% como Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica, Eyzaguirre³⁹ donde evaluaron 173 pacientes, el 64.7% pubarca prematura idiopática, el 16.8% pubertad precoz e Hiperplasia suprarrenal congénita en el 9.2%

De estos 11 pacientes con diagnóstico de pubarquia temprana idiopática el 81.8% del sexo femenino, de los antecedentes de importancia que se lograron encontrar en el expediente; la prematurez se encontró en el 36.6% con un peso adecuado para la edad gestacional, por lo que confirmamos que la prematurez es un antecedente de suma importancia para este padecimiento,



sin embargo, también se ha asociado el peso bajo para la edad gestacional la cual no se evidencio en nuestra población.

La edad de presentación de la pubarca fue de 7 años, con un z score para la talla normal, estado nutricional normal sin embargo se ha referido que pueden cursar con sobrepeso u obesidad²⁸; otros datos de hiperandrogenismo fue el olor apocrino en el 27.3% y solo un paciente con vello axilar lo cual es significativo y similar a lo reportado en la literatura.¹⁹⁻²⁰

En relación con la evolución de estos pacientes el tiempo de seguimiento aproximadamente fue de 10 meses, mantuvieron una velocidad de crecimiento anualizada acorde a la edad por lo que corroborando que esta etiología cursa con una velocidad de crecimiento normal, en relación con el tanner púbico toda la población con este diagnóstico no presento progresión puberal; y en cuanto a la edad ósea se mantuvo similar o ligeramente elevada a no más de >1 años a la edad cronológica lo cual es esperado y fue consistente en estudios previos.^{21,38,39} y lo más importante que esta maduración ósea no conduce disminuciones significativas en la talla final.

La pubarca temprana es un motivo frecuente de consulta en endocrinología pediátrica y presenta un marcado predominio en el sexo femenino, se ha considerado una condición benigna y autolimitada dentro de la clasificación de variantes normales de la pubertad, que aunque no amerita un tratamiento endocrinológico específico se recomienda el seguimiento de estos pacientes por el riesgo de presentar problemas del crecimiento y del desarrollo puberal (pubertad precoz); y lo más importante es que recientemente se ha asociado a hiperinsulinemia con mayor riesgo de disfunción ovulatoria, dislipidemia, obesidad e hipertensión siendo un factor de riesgo cardiovascular que inicia en la infancia.

Dentro de las debilidades de nuestro estudio al ser un estudio retrospectivo, no permitió analizar algunas variables relevantes como niveles séricos de glucosa, perfil lipídico, niveles de insulina, presencia de obesidad central, que como ya se mencionó previamente pueden cursar con hiperinsulinismo y obesidad; sin embargo, creemos que los estudios retrospectivos pueden aportar una cantidad considerable de información sobre determinadas enfermedades, y así mejorar nuestra práctica clínica para que podamos ofrecer la máxima calidad asistencial posible a un futuro.



13. CONCLUSIONES

- Los pacientes con presencia de pubarca temprana es más frecuente en el sexo femenino similar a lo reportado en estudios internacionales.
- La prematurez se presenta en el 37% de los pacientes con pubarca idiopática.
- La edad biológica determinada por la edad ósea fue similar a la edad cronológica desde la valoración inicial hasta el momento del diagnóstico definitivo o alta del servicio.
- El olor apocrino es el dato clínico de actividad androgénica más frecuente (42%) en los pacientes con pubarca temprana.
- La velocidad de crecimiento es normal, acorde a la edad cronológica por lo que se espera alcancen su talla blanco familiar.
- La evolución clínica de los pacientes con pubarca temprana depende de la etiología siendo la más frecuente en esta serie la pubarca idiopática en la cual se espera un crecimiento y desarrollo normal; sin embargo, debe de considerarse ampliar los estudios en estos pacientes ante el riesgo de alteraciones cardio-metabólicas reportados a largo plazo.



14. REFERENCIAS.

1. Pozo J. Pubertad normal. *Pediatr Integral* 2020; XXIV (4): 231-340.
2. Sepúlveda RC, Meruco GV. Mecanismos reguladores de la pubertad normal y sus variaciones. *Rev. Med. Clin. Condes.* 2011; 22 (1): 27-30.
3. Calzada L R. Ruiz Reyes ML, et al. Etapas prenatal y neonatal de la pubertad. *Acta pediatr Mex.* 2000; 21 (6): 245-251.
4. Wood C, Lane L, Cheetham T. Normal physiology (brief overview). *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* (2019).
5. David G. Gardner and Dolores Shoback. *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology.* Capitulo 15 Pubertad. McGraw-Hill Global Education Holdings, 10 editions. 2011
6. Soriano GL, Argente J. Desarrollo y pubertad en el ser humano. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2017; 8 (2): 4-7.
7. Wolf RM, Long, D. Pubertal Development. *Pediatrics in Review.* 2016; 37(7): 292–300.
8. Worthman CM, Dockray S, Marceau K. Puberty, and the Evolution of Developmental Science. *Journal of Research on Adolescence.* 2019; 29(1): 9–31.
9. Güemes HM, Ceñal GF; et al. Pubertad y adolescencia. *Adolescere.* 2017; 5 (1): 7-22.
10. Merino P. Trastornos endocrinos de la pubertad en la niña y adolescente. *Rev Med Clin Condes.* 2013; (36): 90-107
11. Sultan C, Gaspari L, Maimoun L, Kalfa N, Paris F. Disorders of puberty, *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynecology.* 2017; (48):62-89.
12. Khokhar A, Mojica A. Premature Thelarche. *Pediatric Annals.* 2018;47(1): e12–e15.
13. Kaplowitz PB. For Premature Thelarche and Premature Adrenarche, the Case for Waiting before Testing. *Hormone Research in Paediatrics.* 2020. 1: 1–4.
14. Voutilainen R, Jaaskelainen J. Premature adrenarche: etiology, clinical findings, and consequences. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015; 145:226–236.
15. Leung AK, Robson WL. Premature Adrenarche. *Journal of Pediatric Health Care,* 2008; 22(4): 230–233.
16. Guercio G, Rivarola MA, Belgorosky A. Pubarca precoz. *Medicina Infantil* 2007;14 (3).
17. Gavela T, et al. Adrenarquía prematura. *Adolescere* 2017; V (3): 33-44.
18. Oberfield et al. Premature Pubarche. *J Clin Endocrinol Metab,* 2011; 96(6):1610–1622.



19. García CB. Pubarquia. Adrenarquia, Hirsutismo. *Revista Pediatría de Atención Primaria*, 2009; 11 (16): 113-154.
20. Novello L, Speiser PW. Premature Adrenarche. *Pediatr Ann*. 2018;47(1): e7-e11.
21. Grob F, Goecke C. Premature pubarche in an infant: nonclassical congenital adrenal hyperplasia or mini-puberty variant? *Clin Pediatr Endocrinol*. 2017;26(3):193-195.
22. Skordis N, Shamma C, Phedonos AA, Kyriakou A, Toumba M, Neocleous V, Phylactou LA. Genetic defects of the CYP21A2 gene in girls with premature adrenarche. *J Endocrinol Invest*. 2015;38(5):535-539.
23. Novello L, Speiser PW. Premature Adrenarche. *Pediatr Ann*. 2018;47(1): e7-e11.
24. Von Oettingen J, Sola Pou J, Levitsky LL, Misra M. Clinical presentation of children with premature adrenarche. *Clin Pediatr (Phila)*. 2012; 51(12):1140-1149.
25. Licha M, Enfoque práctico de la pubarquia Precoz, Revisión. *Revista venezolana de Endocrinología y Metabolismo* 2006; 4(2): 14-21.
26. Bourayou R, Giabicani E, et al. Premature pubarche before one year of age: distinguishing between mini-puberty variants and precocious puberty. *Med Sci Monit*, 2015; 21: 955-963.
27. Leung KC, et al. Premature Adrenarche. *Journal of pediatric Health care*, 2008; 22 (4); 230-233.
28. 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.
29. Silben M, Manibo A, McMahon D, et al. Elevated free IGF-1 levels in prepuberal Hispanic girls with premature adrenarche: relationship with hyperandrogenism and insulin sensitivity. *J Clinic endocrinol Metab* 2020; 87: 398-403
30. Ghizzoni L, Gasco V. Premature pubarche. *Horm Res Paediatr*. 2010;73 (5):420-2.
31. Fuqua JS. Treatment and Outcomes of Precocious Puberty: An Update. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2013; 98(6), 2198–2207.
32. Barros Costa M, Dantas Gouvea E, et al. Adrenarquia precoz y marcadores del síndrome metabólico. *Arch Pediatr Urug*, 2008; 79 (3), 196-200.
33. Diaz A, Bhandari S, Et al. Characteristics of children with premature Pubarche in the New York Metropolitan Area. *Horm Res*, 2008; 70: 150-154.



34. Sancho RM, et al. Evolución natural de la pubarquia precoz y posibles patologías asociadas. *An Pediatr Barc.* 2018; 89 (4); 238-245
35. Mejorado FK, Zallo L, Rodríguez MF, et al. Estudio de la asociación de adrenarquia prematura idiopática con la presencia de alteraciones metabólicas y con antecedente de pequeño para edad gestacional. *An Pediatr (Barc).* 2017; 87(5):253-52
36. Neville KA, Walker JL. Precocious pubarche is associated with SGA, prematurity, weight gain, and obesity. *Arch Dis Child.* 2005; 90(3):258-261.
37. Escobar ME, et al. Características clínicas, endocrinas y metabólicas de una población argentina de niñas con pubarca prematura. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo* 2007. 44 (1): 6-16.
38. Santos SR, Costa C, Castro CC, Fontoura M. Clinical, biochemical and gender characteristics of 97 prepubertal children with premature adrenarche. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2019;32(11):1247-1252.
39. Eyzaguirre FC, Bancalari R, Youlton R. Et al. Pubarquia precoz: experiencia en 173 casos. *Rev Med Chile* 2019; 137: 31-38
40. Hayes Dorado JP. Causas de Pubarquia Precoz en Niñas. 2007. *Rev Inst Med Su,* 2007, 72 (130).