



FACTORES AMBIENTALES ASOCIADOS A PUBERTAD PRECOZ

ORLEISA PATRICIA ESCOBAR GONZÁLEZ

**UNIVERSIDAD DEL SINÚ SECCIONAL CARTAGENA
ESCUELA DE MEDICINA
POSTGRADOS MEDICO QUIRÚRGICOS
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRIA
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.
2020**

FACTORES AMBIENTALES ASOCIADOS A PUBERTAD PRECOZ

ORLEISA PATRICIA ESCOBAR GONZÁLEZ
Pediatría

Trabajo de investigación para optar el título de
Especialista en Pediatría

TUTOR

Roberto García Bermejo MD. Esp. Endocrinólogo Pediatra

UNIVERSIDAD DEL SINÚ SECCIONAL CARTAGENA
ESCUELA DE MEDICINA
POSTGRADOS MEDICO QUIRÚRGICOS
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRIA
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.
2020

Nota de aceptación

Presidente del jurado

Jurado

Jurado

Cartagena, D. T y C., Mayo de 2020.



UNIVERSIDAD DEL SINU

Elías Bechara Zainúm
Escuela de Medicina- Dirección de Investigaciones

Cartagena de Indias D. T. y C. 31 de Mayo de 2020

Doctor

EDWIN ANDRES HIGUITA DAVID

Director de Investigaciones

UNIVERSIDAD DEL SINÚ ELIAS BECHARA ZAINUM

SECCIONAL CARTAGENA

Ciudad

Respetado Doctor:

Por medio de la presente hago la entrega, a la Dirección de Investigaciones de la Universidad del Sinú, Seccional Cartagena, los documentos y discos compactos (CD) correspondientes a la monografía de investigación titulada “**FACTORES AMBIENTALES ASOCIADOS A PUBERTAD PRECOZ**”, realizado por el estudiante “**ORLEISA PATRICIA ESCOBAR GONZÁLEZ**”, para optar el título de “**Especialista en Pediatría**”. A continuación se relaciona la documentación entregada:

- Dos (2) trabajos impresos empastados con pasta azul oscuro y letras Doradas del formato de informe final de la monografía de investigación.
- Dos (2) CD en el que se encuentran la versión digital del documento empastado
- Dos (2) Cartas de Cesión de Derechos de Propiedad Intelectual firmadas por el estudiante autor de la monografía de investigación.

Atentamente,

Orleisa Escobar González

CC: 1067874252

Programa de Pediatría

SECCIONAL CARTAGENA

Avenida El Bosque, Transversal 54 No. 30-729 Teléfono: 6810802; E-mail:
unisinu@unisinucartagena.edu.co





UNIVERSIDAD DEL SINU

Elías Bechara Zainúm
Escuela de Medicina- Dirección de Investigaciones

Cartagena de Indias D. T. y C. 31 de Mayo de 2020

Doctor

EDWIN ANDRES HIGUITA DAVID

Director de Investigaciones

UNIVERSIDAD DEL SINÚ ELIAS BECHARA ZAINÚM

SECCIONAL CARTAGENA

Ciudad

Respetado Doctor:

A través de la presente cedemos los derechos de propiedad intelectual de la versión empastada del informe final de la monografía de investigación titulada “**FACTORES AMBIENTALES ASOCIADOS A PUBERTAD PRECOZ**”, realizada por el estudiante **ORLEISA PATRICIA ESCOBAR GONZÁLEZ**, para optar el título de **Especialista en Pediatría**, bajo la asesoría del **Dr. Roberto García Bermejo, Endocrinólogo pediatra**, y asesoría metodológica del **Dr. Enrique Ramos Clason**, a la Universidad del Sinú Elías Bechara Zainúm, Seccional Cartagena, para su consulta y préstamo a la biblioteca con fines únicamente académicos o investigativos, descartando cualquier fin comercial y permitiendo de esta manera su acceso al público. Esto exonera a la Universidad del Sinú por cualquier reclamo de terceros que invoque autoría de la obra. Hago énfasis en que conservamos el derecho como autores de registrar nuestra investigación como obra inédita y la facultad de poder publicarlo en cualquier otro medio.

Atentamente,

ORLEISA ESCOBAR GONZÁLEZ

CC: 1067874252

Programa de Pediatría.

SECCIONAL CARTAGENA

Avenida El Bosque, Transversal 54 No. 30-729 Teléfono: 6810802; E-mail:
unisinu@unisinucartagena.edu.co



DEDICATORIA

A Dios por darme la fortaleza durante este viaje,
A mis padres y hermano por confiar en mi,
A mi novio por ser mi apoyo en estos 3 años,
A toda mi familia
por siempre poner en manos de Dios mis metas.

AGRADECIMIENTOS

Mis agradecimientos a todos y cada uno de los docentes que durante este camino aportaron para mi formación como pediatra, un camino que parecía duro pero hoy puedo decir “lo logré”, a mis pacientes por darme cada día una enseñanza, en lo académico, pero lo mas importante en la vida; de ellos empecé aprender lo simple de la vida y que a pesar de las adversidades nunca se puede dejar de ser feliz.

A todos y cada uno de mis sitios de rotación por abrirme sus puertas y ayudar en mi formación.

A todos mis compañeros de año por brindarme su amistad y considerarme parte de su familia.

FACTORES AMBIENTALES ASOCIADOS A PUBERTAD PRECOZ

ENVIRONMENTAL FACTORS ASSOCIATED WITH PRECOCIOUS PUBERTY

Escobar González Orleisa (1)

García Bermejo Roberto (2)

(1) Médico. Residente III año Pediatría. Escuela de Medicina. Universidad del Sinú EBZ, Seccional Cartagena.

(2) Médico General de la Universidad del Norte. Pediatra de la Universidad de Cartagena. Endocrinólogo Pediatra de la Universidad de Chile – Instituto De Investigaciones Materno Infantil (IDIMI). Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja.

RESUMEN

Introducción: El fenómeno de alcanzar la pubertad a edades cada vez más tempranas se ha visto acentuado en el último siglo. Hay estudios que han demostrado la asociación entre la exposición a condiciones como el sobrepeso/obesidad o a sustancias que se comportan como disruptores endocrinos, que podrían ser responsables de la modificación de la red de regulación neuroendocrina del inicio de la pubertad a través de mecanismos epigenéticos y que darían lugar a esta tendencia secular.

Objetivos: Enmarcar el problema de la pubertad precoz, considerando la evidencia más actualizada sobre factores etiológicos ambientales y mecanismos epigenéticos asociados a esta condición.

Métodos: Monografía de investigación. Se aplicó la estrategia PICO, llevando a cabo una búsqueda bibliográfica usando los términos DeCS y MeSH; en las bases de datos PUBMED, Medline, Cochrane central, Lilacs y Scielo, considerando

trabajos originales, revisiones sistemáticas y revisiones de tema, publicadas en español e inglés, en los últimos 10 años.

Resultados: La evidencia creciente sobre la relación causal- o no- de factores como el sobrepeso/obesidad o la exposición a sustancias comunes ahora conocidas como disruptores endocrinos, con la presentación de pubertad precoz y más allá, con la modificación de la edad de presentación de un fenómeno fisiológico, plantea retos dogmáticos y prácticos que podrían tener importancia en el enfoque terapéutico de la patología reconocida como tal.

Conclusiones: Los mecanismos epigenéticos constituyen el nexo que explica al menos en parte, la influencia de factores ambientales en la presentación más temprana de la pubertad a nivel poblacional.

Palabras clave: Pubertad Precoz, Niños, Epigenética, Obesidad, Dieta.

SUMMARY

Introduction: The phenomenon of reaching puberty at increasingly younger ages has been accentuated in the last century. There are studies that have shown the association between exposure to conditions such as overweight / obesity or to substances that behave like endocrine disruptors, which could be responsible for modifying the neuroendocrine regulatory network of the onset of puberty through epigenetic mechanisms and that would give rise to this secular trend.

Objectives: Delimitate the problem of precocious puberty, considering the most current evidence on environmental etiological factors and epigenetic mechanisms associated with this condition.

Methods: Research monograph. The PICO strategy was applied, carrying out a bibliographic search using the terms DeCS and MeSH; in the PUBMED, Medline, Cochrane central, Lilacs and Scielo databases, considering original papers and reviews published in spanish and english, in the last 10 years.

Results: The growing evidence on the causal relationship - or not - of factors such as overweight / obesity or exposure to common substances now known as endocrine disruptors, with the presentation of precocious puberty and beyond, with the

modification of the age of presentation of a physiological phenomenon, it represents a challenge that could have importance in the therapeutic approach of pathology.

Conclusions: Epigenetic mechanisms constitute the link that explains, at least in part, the influence of environmental factors on the earliest presentation of puberty at the population level.

Key Words: Puberty, Precocious; Child; Epigenesis, Genetic; Obesity; Diet.

INTRODUCCIÓN

El fenómeno de alcanzar la pubertad a edades cada vez más tempranas se ha visto acentuado en el último siglo(1). Las explicaciones que se plantean entre otras; son la mejora de las condiciones de salud pública y calidad de vida, dieta y contaminación ambiental. Sin embargo, ninguna de ellas logra aclarar el “misterio”. Es llamativo que en los últimos 50 años, las condiciones de salubridad han variado muy poco y aún así la tendencia continúa(2).

El impacto puede ser entendido desde diferentes puntos de vista; especialmente en lo que se refiere al desarrollo psicosocial. Es posible valorar la pubertad precoz como una consecuencia del medio en el que crecen nuestros niños, en lo que concierne a seguridad alimentaria, contaminación, exposición a drogas o alcohol, uso o exposición a esteroides u otras hormonas (voluntaria o involuntariamente), inicio temprano de actividad sexual y embarazos a temprana edad, suplementos dietarios, etc.

Desde el punto de vista médico, las consecuencias a largo plazo podrían ser cáncer de mama, ovario o testículos, aunque los datos no son concluyentes; así como la mayor incidencia de síndrome metabólico, que se comporta como un evento endémico que afecta a la sociedad actual(1).

La investigación alrededor de este tema es variable. Es importante resaltar que los métodos de medición usados en la mayoría de los estudios, se basan en la inspección y con menos frecuencia en la palpación para la determinación del estadio de Tanner; la cuantificación de la actividad hormonal para evaluar la activación del eje hipotálo-hipofisario, es poco común; y esto hace que la homogeneidad y capacidad comparativa de los estudios sea cuestionable(1).

La evidencia es heterogénea. Estudios realizados en población estadounidense sugieren que mientras la edad de registro de Tanner II tuvo la tendencia de disminución en el tiempo, el Tanner III y la menarquia se mantuvieron estables en

los últimos 50 años; con respecto a esto, señalan que la valoración del Tanner II puede ser malinterpretada por la presencia de tejido adiposo mamario, lo cual es menos probable en la medida que avanza el estadio. Además, es importante que resaltar que entre más corta sea la edad de los sujetos incluidos en los estudios, es más probable que se trate de una patología de base que explique la pubertad precoz y no un cambio poblacional de un evento fisiológico(1). En Europa datos históricos muestran una drástica disminución en la edad de la menarquia, desde 17 años al inicio de siglo XIX, a aproximadamente 13 años a mediados del siglo XX(2).

En Colombia, no hay publicaciones que aborden el tema de la pubertad en población sana. Mejía, L. Describe en un trabajo de caracterización de pubertad precoz realizado en 50 pacientes femeninas atendidas en tres instituciones de la ciudad de Cali, Colombia; que el 96% tuvo telarquia prematura, 70% consultó por aparición de vello púbico, 83.5% recibió diagnóstico de PP idiopática, 12.5% secundaria a lesiones de SNC y 4% periférica(3).

Algunos investigadores han hecho notar el aumento de la obesidad como un factor contribuyente; pero también hay teorías que sugieren un papel en la etiología de la pubertad precoz a factores como el estrés crónico (producto de hogares disfuncionales o enfermedad psiquiátrica materna, por ejemplo), contaminantes ambientales y/o disruptores endocrinos, entre otras(1).

Sin embargo, para establecer una relación causal, hay interrogantes primordiales como: ¿existe realmente tal fenómeno o estas observaciones son producto de formas de medición distintas? ¿cómo impacta la percepción cultural en la noción del problema? (1)

Por esto el problema debe ser abordado como algo de origen multifactorial y de mayor complejidad, donde el entendimiento de los mecanismos epigenéticos podría ser la pieza faltante del rompecabezas.

A continuación, discutiremos algunos conceptos claves de fisiología de la pubertad, epidemiología y la variación geográfica de la pubertad precoz, los factores etiológicos que se han asociado a este fenómeno y finalmente plantearemos la hipótesis de trabajo y la mejor forma de abordarla desde el punto de vista de investigación a futuro en nuestro país.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de una monografía de investigación. Inicialmente se aplicó la estrategia PICO desarrollada por el Centro de Medicina Basada en la Evidencias de Oxford, para la construcción de las preguntas de primera línea para realizar la búsqueda de la bibliografía; su resultado se muestra en la **Tabla 1**.

	Paciente	Intervención	Comparación	Outcome
	¿Cómo describo a un grupo de pacientes similar al mío?	¿Qué condición, causa, prueba diagnóstica, tratamiento me interesa?	¿Cuál es la principal alternativa a comparar con la intervención?	¿Qué es lo que yo o los pacientes esperarían que ocurriera?
	Niños con pubertad precoz	Factores epigenéticos ambientales y	Ninguno	Asociación de factores con la condición de estudio (pubertad precoz)
MESH/DECS	“Pubertad Precoz”/“Puberty, Precocious” AND “Niños”/“Child”	Epigenesis, Genetic OR “Obesidad” /“Obesity” OR “Dieta”/“Diet” OR “Conducta sedentaria”/ “Sedentary Behavior” OR “Cultura”/ “Culture” OR “Climate Change” /“Cambio climático”		NOT “Therapy”

		OR "Environmental Pollution"/ "Contaminación ambiental"		
--	--	--	--	--

Método y resultado de la búsqueda bibliográfica

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica usando los términos DeCS y MeSH descritos en la **Tabla 1.**; en las bases de datos PUBMED, Medline, Cochrane central, Lilacs y Scielo, considerando trabajos originales, revisiones sistemáticas y revisiones de tema, publicadas en español e inglés, en los últimos 10 años. Los términos de la búsqueda en cada una de las plataformas se detalla a continuación:

Medline/PUBMED: "Puberty, Precocious"[All Fields] AND ("Epigenesis, Genetic"[All Fields] OR "Obesity"[All Fields] OR "Sedentary Behavior"[All Fields] OR "Culture"[All Fields] OR "Climate Change"[All Fields] OR "Diet"[All Fields] OR "Environmental Pollution"[All Fields]) NOT "Therapy"[All Fields] =186

Últimos 10 años: "Puberty, Precocious"[All Fields] AND ("Epigenesis, Genetic"[All Fields] OR "Obesity"[All Fields] OR "Sedentary Behavior"[All Fields] OR "Culture"[All Fields] OR "Climate Change"[All Fields] OR "Diet"[All Fields] OR "Environmental Pollution"[All Fields]) NOT "Therapy"[All Fields] AND ("2010/05/16"[PDat] : "2020/05/12"[PDat]) = 88

LILACS: "Pubertad precoz" AND ("Obesidad" OR "Dieta" OR "Conducta sedentaria" OR "Contaminación ambiental" OR "Cultura" OR "Cambio climático") AND (db:("LILACS")) AND (year_cluster:[2010 TO 2020])

COCHRANE: 7 Trials matching "Puberty, Precocious" AND ("Epigenesis, Genetic" OR "Obesity" OR "Sedentary Behavior" OR "Culture" OR "Climate Change" OR "Diet" OR "Environmental Pollution") NOT "Therapy" in All Text.

SCIELO: "Pubertad precoz" AND ("Obesidad" OR "Dieta" OR "Conducta sedentaria" OR "Contaminación ambiental" OR "Cultura" OR "Cambio climático")

En la **Tabla 2.** Se muestran los resultados de la búsqueda, así como el número de artículos excluidos y seleccionados para la revisión.

BASE DE DATOS	ARTÍCULOS ENCONTRADOS	ARTÍCULOS EXCLUIDOS	ARTÍCULOS SELECCIONADOS
MEDLINE	88	63	25
COCHRANE	7 Trials, 0 Reviews, protocols, editorials	7	0
LILACS	7	5	2
SCIELO	6	5	1

RESULTADOS

1. Conceptos: pubertad precoz

Clásicamente la pubertad precoz se define como la aparición de características sexuales secundarias por debajo de 2DE basado en la distribución de edades de inicio de la pubertad en una población dada, lo cual de manera general se plantea como antes de los 8 años de edad en las niñas o 9 años en los niños (cuando el volumen testicular es igual o mayor a 4 ml) o la aparición de la menarquia en las niñas antes de los 10 años de edad(2,3). Aunque estos puntos de corte se han cuestionado por resultados de publicaciones más recientes(4), la definición tradicional se basa en estudios poblacionales llevados a cabo en sujetos con desarrollo puberal normal por Marshall y Tanner desde 1970 y por Largo y Prader en 1983(3).

Por otro lado, se describe el concepto de “pubertad adelantada” que correspondería al inicio del desarrollo puberal alrededor de los ocho años en niñas y los nueve en niños. Aunque se considera patológico de manera estricta, se reconoce que puede tener repercusiones negativas en la talla final y su manejo terapéutico es semejante a la pubertad precoz verdadera(5).

Además deben considerarse las llamadas variantes del desarrollo puberal (telarquia precoz aislada, adrenarquia prematura, menarquia precoz aislada) o pubertad precoz incompleta. Estos cambios pueden evolucionar a pubertad precoz verdadera, pero con mayor frecuencia permanecen estables o revierten con el tiempo(5).

Si la precocidad sexual resulta de la reactivación prematura del generador de pulsos de GnRH hipotalámico/eje hipofisario gonadotropínico-gonadal, el trastorno es dependiente de GnRH y se denomina pubertad precoz completa. La liberación pulsátil de LH tiene un patrón puberal, y el aumento de la concentración de LH tras la administración de GnRH o un agonista de GnRH es indistinguible del patrón puberal normal de la LH sérica. Si una secreción extrahipofisaria de gonadotropinas o de esteroides gonadales independiente de la estimulación pulsátil de GnRH

provoca virilización en los niños o feminización en las niñas, el trastorno recibe el nombre pubertad seudoprecoz o precocidad periférica(6).

2. Epidemiología y variación geográfica.

La llamada tendencia secular de la edad puberal indica que ha habido un cambio marcado en los últimos dos siglos(2). Los estudios realizados en población norteamericana que se han vuelto clásicos en la revisión de este tema (American population-based Third National Health and Nutrition Examination Survey -NHANES III-(7,8), Pediatric Research in Office Settings Study- PROS-(9)), concuerdan en esta aseveración. En este último de realización más reciente y con mayor rigurosidad en la determinación del desarrollo puberal a través de palpación y no sólo inspección, se encontró que, de 17077 niñas, 27,2% de las afroamericanas vs 6,7% de niñas de raza blanca, tenían aparición de vello púbico y/o desarrollo de tejido mamario a la edad de 7 años; diferencia que se siguió observando durante el resto del seguimiento(9). El promedio de inicio de desarrollo mamario en afroamericanas y blancas fue de 8.87 años (DE, 1.93) y 9.96 años (DE 1.82), respectivamente. Mientras que la menstruación ocurrió en una media de edad de 12.16 años (DE 1.21) y 12.88 años (DE 1.20)(9).

En el trabajo de Biro y cols., realizado también en población norteamericana de tres diferentes áreas geográficas, se evaluó el desarrollo mamario en 1239 niñas entre 8 y 16 años; encontraron que el 23,4 % de los individuos de raza negra no hispánica, 15% hispanas y 10% de raza blanca, ya habían alcanzado al menos un Tanner 2 de desarrollo mamario a los 7 años; lo cual varió significativamente de acuerdo a la raza/etnia y al IMC(4,10). Los autores mencionan que la edad continúa cayendo en la raza blanca pero no en la raza negra, en la cual se sigue observando que alcanzan la pubertad a edades más tempranas(10).

En Europa, la tendencia no ha sido tan acusada como la observada en Estados Unidos durante los años 90, pero parece empezar a haber evidencia de este fenómeno con un retraso de 15 años(2). Estos datos están de acuerdo con el comportamiento secular sobre el inicio más temprano del desarrollo mamario,

mientras que la edad de la menarquia sólo sufrió cambios marginales tanto en población americana como europea(2).

En Latinoamérica encontramos artículos, algunos de ellos plantean la relación de la disminución de la edad puberal con el sobrepeso. Gaete y cols., diseñaron un trabajo dirigido a la identificación de indicadores de pubertad (Volumen testicular >4 y Tanner >2) en niños chilenos sanos seleccionados de cuatro instituciones educativas de Santiago de Chile; encontraron que el inicio de la pubertad ocurrió a los 10.2 ± 1.5 años según volumen testicular y a los 11.1 ± 1.6 años, de acuerdo al Tanner, haciendo diagnóstico de pubertad precoz en 23.8% y 9.5% según estos parámetros, respectivamente. Pero no hubo relación con el IMC (11). Lo cual es acorde los resultados Bancalari y cols., que señalan una relación del estado nutricional con el diagnóstico de pubertad precoz sólo en el sexo femenino; los autores tomaron 3010 niños chilenos entre 5 a 14 años, escogiendo una submuestra de 873 individuos que cumplían el criterio de PP según el punto de corte clásico. En esta población, la edad de la menarquia fue de $12,01 \pm 0,94$ años en niñas eutróficas y $11,40 \pm 0,96$ años en obesas ($p < 0,05$)(12). Por otro lado, en un trabajo que incluyó 617 niños provenientes de Sao Paulo-Brasil, se apreció una relación de la madurez sexual con el IMC, siendo el sobrepeso más frecuente en niñas y la obesidad en los niños de esta cohorte(13). En otra región del norte de Brasil, reportan una frecuencia de menarca temprana de 32.9% y sugieren que este hallazgo no se asocia a obesidad al momento de alcanzar la madurez sexual(14). Este tema de la relación obesidad/sobrepeso con pubertad precoz, lo abordaremos con detalle más adelante. En la búsqueda sistemática no encontramos estudios en población sana, similares a los citados previamente (NHANES III y PROS, por ejemplo).

Las diferencias en el diagnóstico de PP también se ha observado de acuerdo a la etnia. Fernandez y cols., en una cohorte estratificada según el origen Mapuche, informan en su publicación las diferencias en gonadarquia precoz cuya prevalencia fue mayor en uno de los grupos, sin afectar a los sujetos de sexo femenino(15).

En Colombia existen datos publicados de la ciudad de Cali; los autores documentaron que la edad de inicio de la pubertad era en promedio $7,15 \text{ años} \pm$

1,32 años(3). En este estudio retrospectivo que incluía 50 pacientes, el 83,5% de las niñas participantes recibieron diagnóstico de pubertad precoz idiopática(3).

3. Fisiología de la pubertad

Durante la vida fetal y la primera infancia, es conocida la actividad secretora hipotalámica de GNRH, que es capaz de estimular la secreción de gonadotropinas pituitarias y producción gonadal de hormonas, que corresponde a la llamada minipubertad(16). Posteriormente el generador de pulsos de GNRH entra en un periodo de quiescencia, hasta la reactivación que da inicio a la pubertad.

La pubertad se desencadena cuando el hipotálamo inicia con la secreción pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), la cual estimula la producción de dos gonadotropinas, hormona foliculo-estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH). Es posible detectar niveles bajos de LH, productos de una actividad pulsátil de baja frecuencia y amplitud durante la infancia media, solamente durante el sueño, lo cual es incapaz de llevar a la producción de esteroides sexuales(16).

LH estimula los ovarios para la secreción de estradiol y a los testículos para la secreción de testosterona, mientras que la FSH promueve el desarrollo de los oocitos o espermatozoos y el incremento del tamaños gonadal. Esta activación del eje Hipotálamo-pituitario-gonadal (HPG) se define como gonadarquia(4). **Figura 1.** De manera característica este pulso de GNRH inicialmente predomina también durante el sueño y va progresando, acompañándose de picos de esteroides sexuales en las primeras horas de la mañana, para adquirir finalmente el patrón del adulto, que en el sexo femenino su dinámica está relacionado con el ciclo menstrual(16).

Estos cambios hormonales, llevan a la aparición de las características sexuales secundarias. El estradiol es responsable de la telarquia, estirón puberal y el rápido avance de la edad ósea; mientras que la menarquia ocurre más tarde e indica

madurez del eje y desarrollo folicular, aunque no es sinónimo de ciclos ovulatorios efectivos, que se toman alrededor de dos años en adquirir regularidad(16); la testosterona es responsable del aumento del tamaño peneano, aparición de vello púbico y, por conversión a estradiol, causa el estirón puberal en niños(4). Es importante mencionar que la aparición del vello púbico en niñas y el olor apocrino axilar en ambos sexos se debe al incremento en la secreción de andrógenos adrenales (principalmente dehidroepiandrosterona-sulfato DHEA-S), lo cual se denomina adrenarquia, y no se relaciona con la activación del eje HPG(4).

Se describe que la adrenarquia se presenta en un promedio de edad de 6-7 años y es producto del cambio conformacional de la zona reticularis de la glándula suprarrenal que se manifiesta como un cambio en la actividad enzimática adrenal, descrito previamente(16). Aunque los factores responsables de la maduración adrenal aún no están completamente esclarecidos, depende parcialmente de la secreción de ACTH, por lo cual se puede afirmar que la pubarquia no es evidencia del inicio de la pubertad dependiente de gonadotropinas. **Figura 1.**

4. Factores ambientales asociados a pubertad precoz

a. Dieta- obesidad

La obesidad en la edad pediátrica ha tenido un aumento de su prevalencia alrededor del mundo, afectando tanto a países desarrollados como países del tercer mundo(16). Su impacto metabólico es ampliamente conocido, pero su efecto en la pubertad y las potenciales complicaciones, son aspectos que aún están en estudio(16).

Dado el fenómeno analizado en la sección anterior, se ha planteado una relación entre el aumento de la adiposidad y el inicio más temprano del desarrollo puberal; las publicaciones al respecto, son cada vez más numerosas.

En los trabajos citados previamente en población latinoamericana, se mostró una relación entre sobrepeso y obesidad en niños con diagnóstico de pubertad precoz(12,13). Zurita y cols., en México documentaron de manera similar que en

121 niñas con PP central, la frecuencia de sobrepeso y obesidad incrementó de 40.5% a 70.3% posterior a un año de tratamiento con análogos de hormona liberadora de gonadotropinas (leuprolide), con una diferencia estadísticamente significativa(17). Y en Chile muestran como el consumo de dulces, bebidas lácteas de sabores artificiales se asoció a un mayor porcentaje de volumen fibroglandular mamario, mientras que las niñas con mayor consumo de yogurt tuvo un volumen fibroglandular menor y una menarca más tardía(18).

Esto contrasta con lo descrito por Araújo y cols., que diseñaron un estudio para evaluar si la menarca temprana en niñas con peso normal se asociaba a sobrepeso, obesidad o cambios metabólicos al finalizar el desarrollo sexual(14). Encontraron que en la cohorte de 255 niñas entre 10 y 18 años, el 32.9% tuvo menarca temprana, y sus variables antropométricas y de laboratorio no fueron diferentes al compararlas con sujetos sin la condición, por lo que los autores concluyen que la menarca temprana no influencia el peso, la obesidad o el perfil lipídico, al menos en esta población estudiada, proveniente de la ciudad de Recife, Pernambuco-Brasil(14).

Dentro de los mecanismos que se han planteado se señala el papel de la LH y la leptina. En 865 niñas con PP periférica en una cohorte retrospectiva, se compararon los niveles de hormonas sexuales en respuesta a la estimulación por GnRH, de acuerdo a su estado nutricional; encontraron que el pico de LH fue mayor en las niñas de peso normal (mediana 9.1 mIU ml⁻¹ IQ 5.2-13.1vs 6.5 mIU ml⁻¹ IQ 5.3-11), y el pico de LH/FSH fue menor en el grupo con obesidad(19). Los autores sugieren que esto se relaciona con el estado de resistencia a insulina, que causa una disminución en la síntesis de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), que conduce a disminución de la inactivación del estrógeno, aumentando su disponibilidad en tejidos periféricos por largos periodos de tiempo; a su vez, los prolongados y elevados picos de estrógenos, contribuyen a alterar la retroalimentación del eje, llevando a niveles más bajos de LH en respuesta al estímulo de GnRH(19). Resultados congruentes informan Lee y cols., que en un total de 981 sujetos con pubertad precoz idiopática evaluados de acuerdo a su IMC, en cuanto de niveles de gonadotropinas posterior a recibir estímulo con GnRH,

muestran que mientras que el pico de LH fue de 11.9 ± 7.5 UI/L en individuos de peso normal, en obesidad los niveles fueron en promedio 9.1 ± 6.1 UI/L en Tanner 2, con una diferencia significativa entre los dos. Lo cual se mantuvo en Tanner 3 pero no en Tanner 4(20).

Kang y cols., encontraron niveles séricos más altos de leptina en niñas con PP y sobrepeso u obesidad, comparados con los controles de peso normal; además el z score del IMC fue un predictor de PP, con un área bajo la curva (AUC) de 0.8, lo cual confirma su papel en la regulación de la pubertad(21). De esta forma, HELENA que fue un estudio de corte transversal, evaluó la influencia de la leptina en el riesgo cardiometabólico asociado a PP, a través de la medición de biomarcadores como apolipoproteína A-1, Apo B, proteína C reactiva (PCR), factor de necrosis tumoral alfa y el índice aterogénico (Ath-I). Los autores hallaron que la proporción del efecto total mediado por la leptina en la relación PP y Ath-I fue 9.5% y el IMC media el 33% del efecto en la relación PP y niveles de PCR(22), lo cual denota una de las consecuencias de la PP más importantes a largo plazo.

Por otro lado, las vías epigenéticas que median los efectos de la nutrición y obesidad en el tiempo de inicio de la pubertad no están plenamente dilucidados. Se identificó que Sirtuin 1 (SIRT1) una deacetilasa sensora de energía, restringe la pubertad femenina a través de represión del gen activador de la pubertad Kiss1. SIRT1 se expresa en las neuronas hipotalámicas Kiss1 y suprime su expresión interactuando con el complejo silenciador para disminuir la actividad del promotor de este gen. En ensayos animales, encontraron que el sobrepeso se relaciona con una disminución de la actividad de SIRT1 lo cual trae como resultado una activación más temprana de Kiss1 y por tanto el inicio del desarrollo puberal de manera precoz(23).

Algunos investigadores sugieren que el escenario es muy complejo y se debe contemplar varias explicaciones. Una posibilidad es que estos eventos sean de aparición simultánea, producto de la activación de los mecanismos fisiológicos que dan origen a la pubertad normal, mientras que la presentación precoz se acompaña de aumento anormal de la ganancia de peso para la edad; el efecto de otros factores que pueden influir en la resistencia a insulina y obesidad, especialmente en sujetos

con bajo peso al nacer o incluso factores dietarios durante la infancia que se comporten como “programadores” del metabolismo y pubertad a largo plazo; también pueden ser fenómenos coincidentes o podrían guardar ciertamente una relación causal, cuyos mecanismos no son plenamente conocidos aún(16).

b. Disruptores endocrinos

La exposición a altos niveles de compuestos estrogénicos o disruptores endocrinos (Endocrine disrupting chemicals-EDC), impacta la interacción las hormonas endógenas y sus receptores, y pueden alterar la expresión de enzimas involucradas en la síntesis o catabolismo de los esteroides(24). Los EDC juegan un papel en la regulación del crecimiento y desarrollo por unión a receptores hormonales, bloqueando o alterando su cascada de señalización. Los más conocidos son el bisfenol A (BPA), parabenos, talatos, pesticidas y fitoestrógenos(25)(26).

El bisfenol A es un monómero usado en la producción de plásticos de policarbonato y resina epóxica que cubre la superficie interna de latas de alimentos, entre otros usos. Luego de su polimerización, algunas moléculas permanecen libres y pueden contaminar comidas y bebidas(24). Esta sustancia se ha encontrado en sangre, placenta, hígado fetal y leche materna. Su exposición se relaciona con PP(25). En un estudio de corte transversal que incluyó 41 sujetos con PP y 47 controles sanos, informa que la media de la concentración urinaria de BPA en el grupo con PP fue mayor (1.44 vs. 0.59 $\mu\text{g/g}$ creatinina $p < 0.05$) y que además estas concentraciones fueron mayores en las niñas con PP que eran obesas (1.74 vs. 0.59 $\mu\text{g/g}$ creatinina $p < 0.05$); aunque se observó la misma tendencia en las de peso normal, la diferencia no fue significativa(27).

Los parabenos son preservativos usados para extender la vida útil de algunos productos comerciales y se encuentran en cremas corporales, lociones, shampoos, protectores solares, etc. El incremento del uso de productos que los contienen, se relacionan con cáncer de mama(25).

Los talatos presentes en cosméticos, desodorantes y lociones, se conocen como disruptores de la función endocrina a través de receptores de esteroides; y se

asocian no sólo a PP y telarca temprana sino a infertilidad(25). Los mecanismos no están completamente dilucidados se cree que parte de su efecto se debe al agonismo sobre receptores estrogénicos y alteración de la síntesis androgénica(26). Dentro de todos los talatos el que causa mayor preocupación es el 2-etilhexiltalato, cuya producción excede las dos millones de toneladas anuales. Estudios llevados a cabo en animales han demostrado que a bajas dosis es tóxico para el aparato reproductor e incrementa la proliferación y diferenciación de adipocitos, lo cual predispone a obesidad visceral(24), lo cual puede corresponder a un nexo adicional con la pubertad precoz. Esto es acorde con los resultados de una publicación reciente que comparó las concentraciones séricas del talato (di(2-ethylhexyl) phthalate [DEHP] y su metabolito principal en sujetos sanos con respecto a aquellos con diagnóstico de PP central y periférica; de manera llamativa, sólo hubo una diferencia significativa en los niveles de DEHP, que fueron más altos en los individuos con pubertad precoz central y no en los otros grupos de comparación(28).

La exposición humana a pesticidas es ubicuita y se describe que alrededor de 127 pesticidas tienen actividad de disruptor endocrino(24). Entre las clases de pesticidas más conocidas están los organofosforados, carbamatos y organoclorados. En el trabajo de Ozen y cols., compararon parámetros hormonales en tres grupos de niñas (grupo 1: telarca prematura y residencia rural con exposición a pesticidas; grupo 2: PP y grupo 3: ausencia de pubertad precoz), en quienes se midieron niveles séricos y en tejido adiposo de endosulfan1, endosulfan 2, metoxiclor, 4,4-diclorodifenildicloroetileno (DDE) y 4-diclorodifenildicloroetano (DDT) a través de espectrometría de masas y cromatografía de gases. Estos investigadores no encontraron relación de la concentración de estos pesticidas con PP y sugieren la influencia de otros factores no medidos como la obesidad(29).

5. Regulación epigenética del inicio de la pubertad.

La noción del inicio de la pubertad está dominada por la idea de que durante el periodo prepuberal la actividad de las neuronas productoras de GnRH están bajo un control trans-sináptico inhibitorio, siendo la pubertad el resultado de la eliminación de esta supresión(30). Más recientemente, ha surgido la teoría no

excluyente, de que la pubertad requiere señales excitatorias de activación de neuronas de kisspeptina, que serían esenciales para que dicho inicio ocurra. Esto plantea la existencia de mecanismos críticos inhibidores/excitadores (ying/yan) que residen a nivel transcripcional en las neuronas que estimulan la liberación de GnRH(30). **Figura 3.**

La regulación trans-sináptica excitatoria de la secreción de GnRH está dada al menos por tres diferentes conjuntos de neuronas: las neuronas kisspeptinas que actúan a través del receptor acoplado a proteína G, KISS1R; neuronas glutamatergicas que actúan a través de receptores AMPA y NMDA; y neuronas GABA. La contraparte inhibitoria depende de neuronas GABAérgicas por receptores GABA-A, así como receptores de opioides con diferentes péptidos inhibitorios de la neurotransmisión(30–32).

Lomniczi y cols., identificaron un grupo de silenciadores transcripcionales- grupo Polycomb (PcG) como parte fundamental del mecanismo de represión, especialmente dos genes PcG llamados Cbx7 Y Eed, que operan en el hipotálamo prepuberal, cuyo blanco serían genes clave como el Kiss1(31). Estos son contrarrestados por el grupo de proteínas Trithorax (TrxG) por metilación de H3K4(30,33).

Aunque hay evidencia de que mutaciones monogénicas, especialmente GNRHR14, KISS1R (GPR54), KISS1, TAC3 y TACR3 llevan a la falla de la inducción de la pubertad(34), también se sabe sobre la complejidad de la red neuroendocrina que lleva a cabo la regulación de estos procesos y que incluyen numerosos genes, de los cuales se han podido identificar algunos nodos como el dominio del gen POU-Pou2f2 (también conocido como Oct2), el gen Nkx2-1, y Irf2bpl (proteína similar a la proteína de unión al factor 2 de regulación del interferon) o Eap1(31).

El estrógeno tiene un papel en el control epigenético de las neuronas de kisspeptina en el núcleo periventricular anteroventral (AVPV), ya que se demostró que incrementa el contenido de histonas H3 acetiladas en el promotor del gen kiss1, pero reduce la acetilación H3 en el núcleo arcuato. No se detectaron cambios en el

nivel de metilación del promotor de Kiss1 en respuesta al estradiol, lo cual sugiere que este no es uno de los mecanismos de regulación epigenéticos en la fase preovulatoria de las gonadotropinas(30).

Lo anterior, apunta a un efecto de las hormonas periféricas en la modificación de la actividad de estas neuronas claves en el inicio de la pubertad(32). Esta es la conexión con los factores medioambientales de los que hemos venido hablando y que además tiene nexos con la programación neuronal de la primera infancia, que a su vez se asocia a susceptibilidad a enfermedades crónicas como diabetes, síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular.

De esta forma, el incremento en la disponibilidad de nutrientes durante el periodo crítico de programación nutricional promueve pubertad adelantada y este fenómeno tiene que ver con la activación del gen Kiss1(30).

En la publicación de Bessa y cols., se muestra de manera interesante la comparación del perfil de metilación de DNA entre niñas con pubertad precoz, pre y post puberales sanas. Los cambios relacionados a pubertad normal serían 120 regiones de metilación diferencial (DMRs), la mayoría de ellas hipermetiladas en el grupo puberal y localizadas en el cromosoma X; sólo una región genómica que contiene el promotor de ZFP57 estuvo hipometilado. Este es un represor transcripcional requerido para la metilación y el imprinting de múltiples loci, y su expresión aumenta en el hipotálamo peripuberal, sugiriendo un aumento de la represión cascada abajo(35). El análisis del metiloma de pacientes con pubertad precoz mostró islas CpG más hipermetiladas en 48 genes ZNF (zinc finger genes), lo que lleva a los autores a especular que esto puede contribuir a la presentación de PP o representar modificaciones epigenéticas que resultan de cambios funcionales que afectan la compleja red genética que subyace a la enfermedad(35). Aunque estos resultados no son suficientes para distinguir mecanismos observados de manera fisiológica en contraposición a la PP.

Dos sistemas reguladores son los candidatos a ser el vínculo epigenético entre alteraciones nutricionales tempranas y el control neuroendocrino de la pubertad.

Uno está representado por las sirtuinas (una clase de deacetilasas de histonas) y el otro es la vía biosintética de las hexosaminas. En la **Figura 4**, se esquematiza la interacción de varios de estos mecanismos en el inicio de la pubertad.

SIRT1 (una de las sirtuinas) puede silenciar la expresión tanto por la síntesis de marcadores de histonas represoras como por la formación de complejos inhibidores. Su actividad enzimática depende de la disponibilidad de NAD⁺ que le sirve de cofactor, por lo que se dice que actúa como “sensor de energía”, permitiendo a la célula responder a la reducción o incrementos de la disponibilidad de nutrientes. A nivel de la cromatina, SIRT1 promueve la formación de una heterocromatina facultativa, que puede restaurar de manera dinámica su conformación a eucromatina; estos cambios son producto de la deacetilación de la histona 4 en la lisina 16 (H4K16) y la histona 3 en la lisina 9 (H3K9ac), que se asocian a la activación de genes. Por otro lado, también promueve la metilación H3K9me3 que se asocia a silenciamiento de genes e interactúa con el complejo PcG que se activa en el hipotálamo por disminución de la disponibilidad de nutrientes. Estas consideraciones sugieren que SIRT1 pudiera por sí mismo o por su actuación conjunta con PcG servir como el vínculo epigenético entre el balance de energía y la función reproductora(30). De tal manera que la disminución de su actividad se ha encontrado relacionada con la pubertad precoz en individuos con sobrepeso, y este mecanismo tiene que ver con la represión prepuberal normal de genes activadores como Kiss1(23).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Los mecanismos epigenéticos constituyen el nexo que explica al menos en parte, la influencia de factores ambientales en la presentación más temprana de la pubertad a nivel poblacional.

Esto permite el entendimiento teórico del fenómeno observado como una tendencia secular y resalta la importancia en diferenciar la enfermedad de la fisiología.

Teniendo en cuenta esta apreciación, algunos investigadores proponen modificar el punto de corte de edad a la cual se recomienda la evaluación diagnóstica, otros no están de acuerdo con esta posición, argumentando que podría resultar en que pasen desapercibidos casos con pubertad precoz rápidamente progresiva así como la falla en detectar patologías subyacentes que podrían responder a intervenciones tempranas. Por lo cual el criterio para la evaluación de pacientes con PP debería basarse también en la evaluación de la progresión puberal, madurez esquelética, velocidad de crecimiento, más que sólo en la disminución de un punto de corte basado en tendencias observadas en el desarrollo mamario en la población general.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Walvoord EC. The Timing of Puberty : Is It Changing ? Does It Matter ? J Adolesc Heal. 2010;47(5):433–9.
2. Sørensen K, Mouritsen A, Aksglaede L, Hagen CP. Recent Secular Trends in Pubertal Timing : Implications for Evaluation and Diagnosis of Precocious Puberty. 2012;77:137–45.
3. Mejía de Beldjenna L. Caracterización de pubertad precoz en pacientes femeninas de tres instituciones de Cali, Colombia. Medicina (B Aires). 2015;37(4):331–8.
4. Kaplowitz P, Bloch C. Evaluation and referral of children with signs of early puberty. Pediatrics. 2016;137(1).
5. Vargas F, Lorenzo L, Ruiz R. Pubertad precoz. Protoc diagn ter pediatr. 2011;(1):193–204.
6. Styne DM, Grumbach MM. Fisiología y trastornos de la pubertad. Williams Tratado Endocrinol Expert. 2017;1074–218.
7. Karpati AM, Rubin CH, Kieszak SM, Marcus M, Troiano RP. Stature and pubertal stage assessment in American boys: the 1988–1994 Third National Health and Nutrition Examination Survey1 1The full text of this article is available via JAH Online at <http://www.elsevier.com/locate/jahonline>. J Adolesc Heal. 2002;
8. Sun SS, Schubert CM, Chumlea WC, Roche AF, Kulin HE, Lee PA, et al. National estimates of the timing of sexual maturation and racial differences among US children. Pediatrics. 2002;
9. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar M V., Koch GG, et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: A study from the pediatric research in office settings network. Pediatrics. 1997;

10. Biro FM, Galvez MP, Greenspan LC, Succop PA, Vangeepuram N, Pinney SM, et al. Pubertal assessment method and baseline characteristics in a mixed longitudinal study of girls. *Pediatrics*. 2010;126(3).
11. Gaete X, García R, Riquelme J, Codner E. La pubertad en niños chilenos muestra un adelantamiento en el inicio del crecimiento testicular. *Rev Med Chil*. 2015;143(3):297–303.
12. Bancalari R, Pflingsthorst M, Díaz C, Zamorano J, Cerda V, Fernández M, et al. El adelanto en la telarquia y edad de la menarquia se relaciona con la malnutrición por exceso en niñas chilenas pero no en varones . Estudio de base poblacional. *Rev chil endocrinol*. 2018;11(4):134–40.
13. Rodrigues de Oliveira J, Petrolini MF, Dianezi AM. Association among sexual maturation, overweight and central adiposity in children and adolescents at two schools in São Paulo. *J Hum Growth Dev*. 2014;24(2):201–7.
14. Araújo MLD, Cabral PC, Arruda IKG De, Diniz AS, Conceição M, Lemos C De, et al. Early menarche in normal-weight girls and its association with excess weight , abdominal obesity and metabolic changes at the end of sexual maturation. 2016;(May):1–7.
15. Pereira MFA, Mericq CC V. Precocious pubertal events in Chilean children : ethnic disparities. *J Endocrinol Invest*. 2018;(0123456789).
16. Solorzano CMB, McCartney CR. Focus on Obesity Obesity and the pubertal transition in girls and boys. 2008;
17. Cruz JNZ, D M, Rodríguez ID, D M, Nishimurameguro E, D M. Change in body mass index among girls with precocious puberty under treatment. 2016;114(2):143–6.
18. Gaskins AJ, Pereira A, Quintiliano D, Shepherd JA, Uauy R, Corval C, et al. Dairy intake in relation to breast and pubertal development in. 2017;(C).
19. Fu J, Liang J, Zhou X, Prasad HC, Jin J, Dong G, et al. Impact of BMI on

- Gonadorelin-Stimulated LH Peak in Premenarcheal Girls with Idiopathic Central Precocious Puberty. 2015;23(3):637–43.
20. Lee HS, Yoon JS, Hwang JS. Luteinizing Hormone Secretion during Gonadotropin-Releasing Hormone Stimulation Tests in Obese Girls with Central Precocious Puberty. 2016;8(4):392–8.
 21. Kang MJ, Oh YJ, Shim YS, Baek JW, Yang S, Hwang IT, et al. The usefulness of circulating levels of leptin , kisspeptin , and neurokinin B in obese girls with precocious puberty obese girls with precocious puberty. *Gynecol Endocrinol.* 2018;0(0):1–4.
 22. Rendo-urteaga T, César A, Moraes F De, Torres-leal FL, Manios Y, Gottand F, et al. Leptin and adiposity as mediators on the association between early puberty and several biomarkers in European adolescents: the HELENA Study. 2018;
 23. Vazquez MJ, Toro CA, Castellano JM, Roa J, Beiroa D, Heras V, et al. SIRT1 mediates obesity- and nutrient-dependent perturbation of pubertal timing by epigenetically controlling Kiss1 expression. *Nat Commun.* 2018;1–15.
 24. Maria E, Costa F, Spritzer PM, Hohl A, Bachega TASS. Effects of endocrine disruptors in the development of the female reproductive tract. 2014;153–61.
 25. Natarajan R, Aljaber D, Au D, Thai C, Sanchez A, Nunez A, et al. Environmental Exposures during Puberty : Window of Breast Cancer Risk and Epigenetic Damage. 2020;
 26. Lucaccioni L, Trevisani V, Marrozzini L, Bertoncelli N, Predieri B, Lugli L, et al. Endocrine-Disrupting Chemicals and Their Effects during Female Puberty : A Review of Current Evidence.
 27. Supornsilchai V, Jantararat C, Nosoognoen W, Pornkunwilai S, Wacharasindhu S, Soder O. Increased levels of bisphenol A (BPA) in Thai girls with precocious puberty. 2016;2–8.

28. Buluş AD, Aşci A, Erkekoglu P, Balci A, Andiran N, Koçer-gümüşel B. The evaluation of possible role of endocrine disruptors in central and peripheral precocious puberty The evaluation of possible role of endocrine disruptors in central and peripheral precocious puberty. 2016;6516(July).
29. Ozen S, Darcan S, Bayindir P. Effects of pesticides used in agriculture on the development of precocious puberty. 2012;4223–32.
30. Lomniczi A, Wright H, Ojeda SR. Epigenetic regulation of female puberty. *Front Neuroendocrinol.* 2014;(September).
31. Lomniczi A, Loche A, Castellano JM, Ronnekleiv OK, Bosch M, Kaidar G, et al. Epigenetic control of female puberty. *Nat Publ Gr.* 2013;16(3):281–9.
32. Livadas S, Chrousos GP. Control of the onset of puberty. 2016;551–8.
33. Toro CA, Wright H, Aylwin CF, Ojeda SR, Lomniczi A. Trithorax dependent changes in chromatin landscape at enhancer and promoter regions drive female puberty. *Nat Commun.* 2018;
34. Pinheiro A, Canton M, Seraphim CE, Brito VN, Latronico AC. Pioneering studies on monogenic central precocious puberty. 2019;500(5):0–6.
35. Bessa DS, Maschietto M, Aylwin CF, Canton APM, Brito VN, Macedo DB, et al. Methylome profiling of healthy and central precocious puberty girls. 2018;1–18.
36. Biro FM. Normal puberty. *UptoDate.* 2020;

FIGURAS

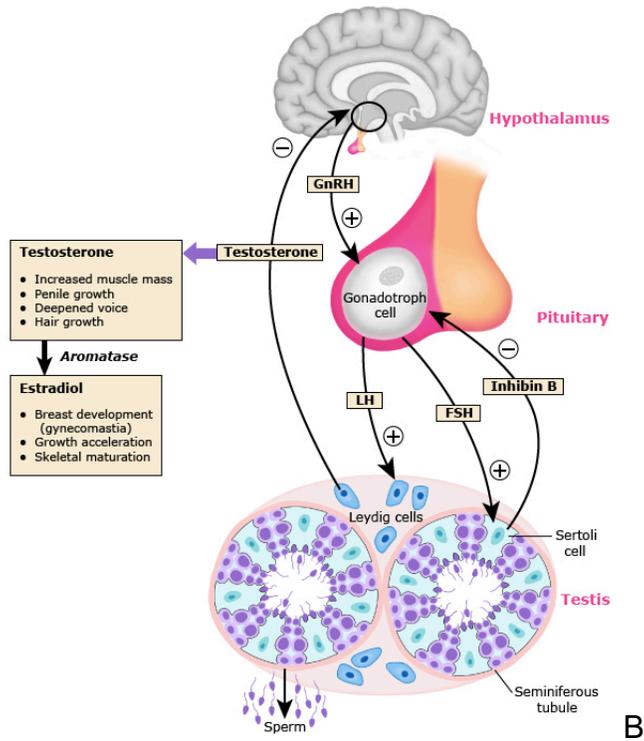
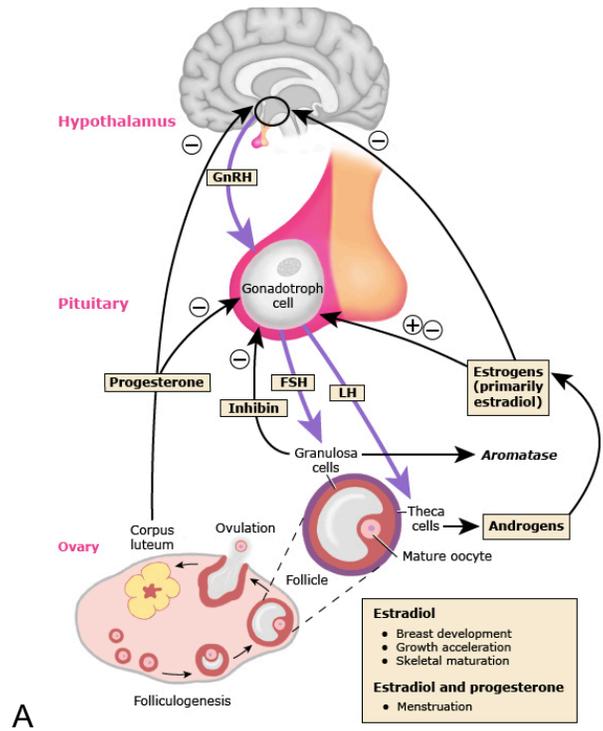


Figura 1. Eje hipotálamo-hipófisis-gonadal. Tomado de Biro y Chan (36).

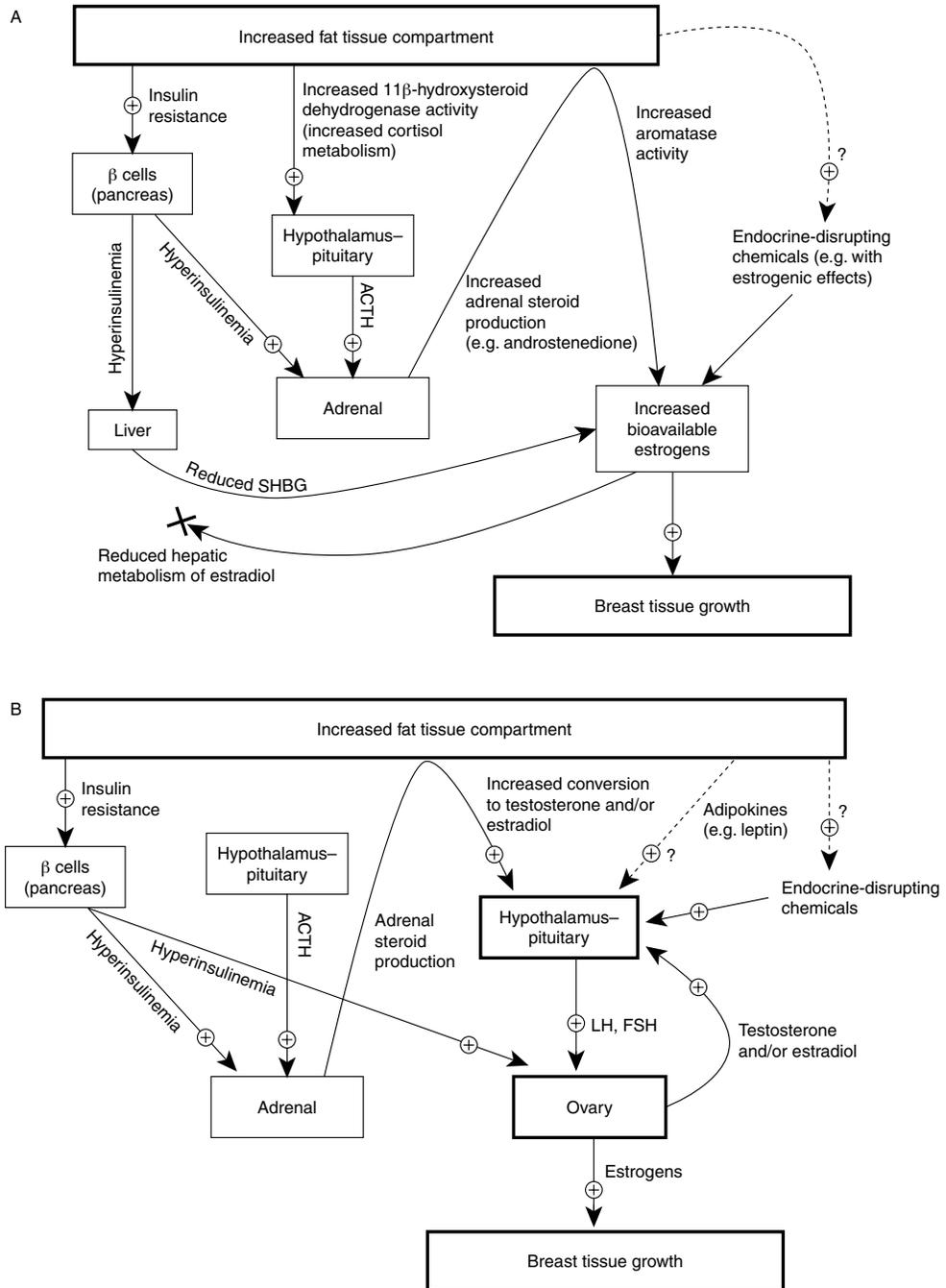


Figura 2. Mecanismos potenciales por los que la obesidad podría inducir telarquía, independiente y dependiente de gonadotropinas, respectivamente. Tomado de Burt Solorzano y McCartney (16).

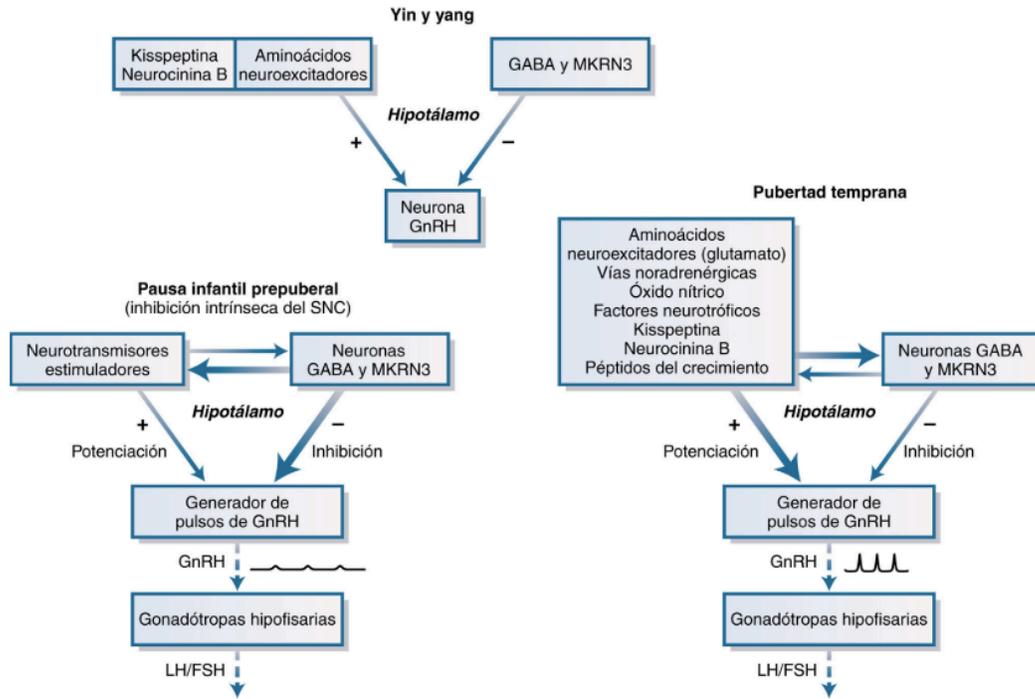


Figura 3. El yin y el yang de la neuroendocrinología de la pausa infantil prepuberal y su inhibición central intrínseca del generador de pulsos de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y la reversión de esta inhibición y terminación de la pausa infantil, que da lugar al inicio de la pubertad. Tomado de (6).

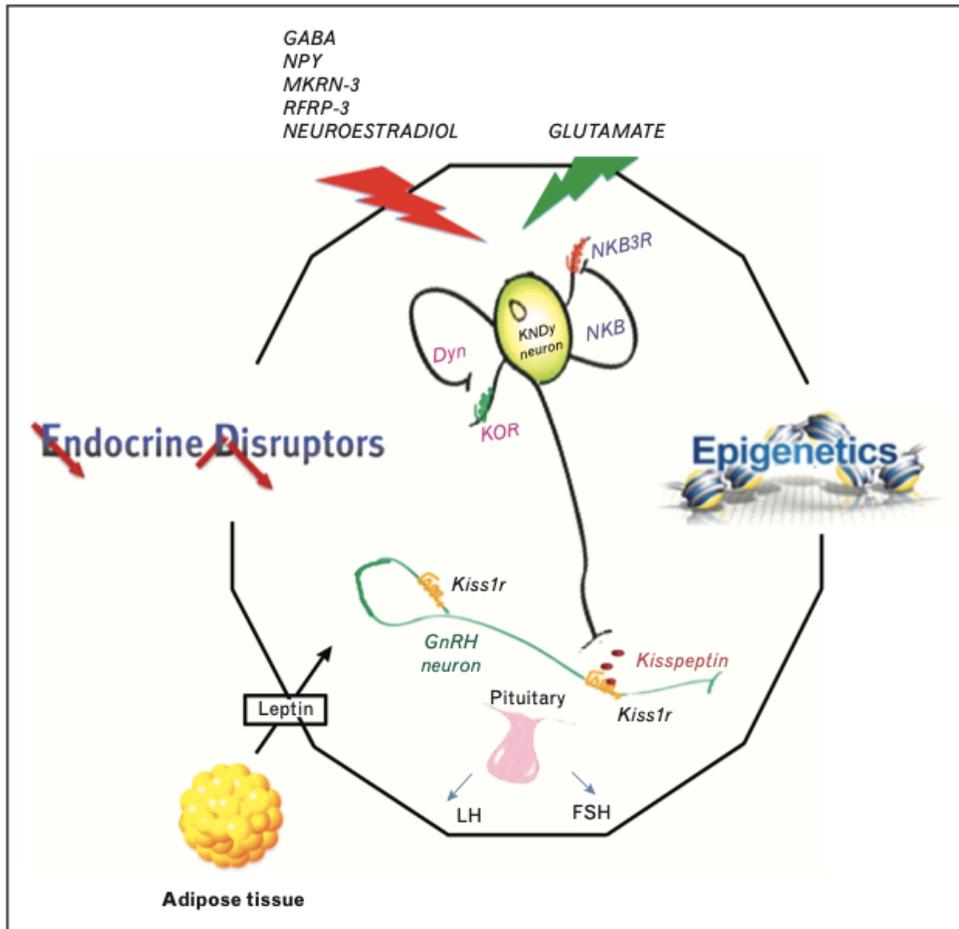


Figura 4. Interacciones de factores hipotalámicos y señales periféricas en el inicio de la pubertad. Tomado de Livadas y Chrousos (32).