

Pubertad: mecanismos de inicio

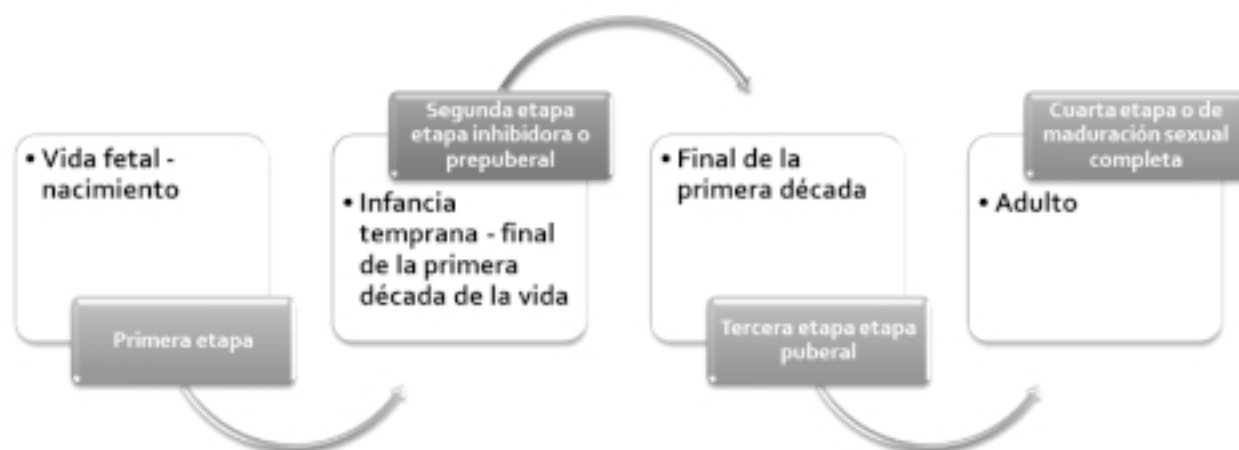
Recibido para publicación: junio 17 de 2010. Revisado y aceptado: julio 12 de 2010

GUSTAVO GÓMEZ TABARES*, JAMES SÁENZ SALAZAR**

La pubertad es parte del desarrollo humano, teniendo variantes normales y patológicas. El límite inferior es de 8 años en la niña y 9 años en el niño; y un límite superior 13.5 años en niñas y 14 años en niños. Su duración varía entre 2 y 4 años. Los mecanismos desencadenantes incluyen factores genéticos, leptina, Ghrelin, factor crecimiento similar insulina, kisspetina, Crtc1, mTOR y peso. Hay cambios en la edad de inicio de la pubertad asociados a diversos factores. Ocurren cambios físicos, funcionales y de conducta. Hay variantes normales como es la telarca, pubarca y menarca prematura. Las variantes anormales como la pubertad precoz, el retraso del crecimiento y la pubertad retardada ameritan una revisión como un tema único.

La maduración sexual se puede dividir en cuatro etapas, la primera etapa abarca desde la vida fetal hasta el nacimiento donde ocurre la diferenciación sexual encontrando la concentración de gonadotropinas y hormonas gonadales elevadas. La segunda etapa inhibidora o prepuberal comprende la infancia temprana hasta el final de la

primera década de la vida. Hay disminución de la secreción de gonadotropinas y esteroides gonadales, por la relación hormona folículo estimulante (FSH)/ hormona luteinizante (LH) elevada con baja respuesta de la LH a la administración de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), y una gran sensibilidad del sistema hipotálamo-hipofisario a la retroalimentación negativa de los esteroides gonadales. Los pulsos de secreción GnRH y gonadotropinas son muy breves. La tercera etapa o etapa puberal incluye el final de la primera década y se caracteriza por un aumento de la secreción pulsátil de LH nocturna que depende de la liberación episódica de GnRH. La frecuencia y amplitud de los pulsos de GnRH son esenciales para una maduración sexual normal y, a medida que progresa la pubertad, aumenta la secreción de hormonas gonadales y disminuye en las diferencias entre las secreciones diurnas y nocturnas, debido a una disminución de la frecuencia y amplitud de los picos nocturnos de LH. La cuarta etapa o de maduración sexual completa, se caracteriza por la desaparición de los pulsos de secreción nocturna de LH.



* Profesor titular y distinguido Universidad del Valle. UMR Centro Médico Imbanaco.

** Residente cuarto año de Ginecología y Obstetricia. Universidad del Valle. Rotante Clínica Endocrinología-ginecología, Cali-Colombia.

La pubertad se puede definir como el período final del crecimiento y maduración del niño, una etapa de transición entre la infancia y la edad adulta. Comienza cuando aparecen los caracteres sexuales secundarios y aumenta la velocidad de crecimiento ocurriendo cambios somáticos y psicológicos hasta alcanzar la talla adulta, la madurez psicosocial y la fertilidad. La pubertad normal se completa en 3-4 años, variando según el sexo. En la mujer entre los 8.5 a 13 años y en el hombre entre los 9.5 a 14 años. Generalmente la aparición de los caracteres sexuales secundarios tiene un orden cronológico aunque puede variar:

Telarca. Inicio a los 10,5 años. Se ha encontrado variaciones según la raza (Blancas 10.4 años, Negras 9.5 años, México/Americano 9.8 años)

Pubarca. Generalmente inicia 6 meses después de la telarca, aunque 10-20% de niñas normales ocurre antes de esta.

Adrenarca. Inicia a los 6-8 años. Este fenómeno es secundario a la producción de andró-

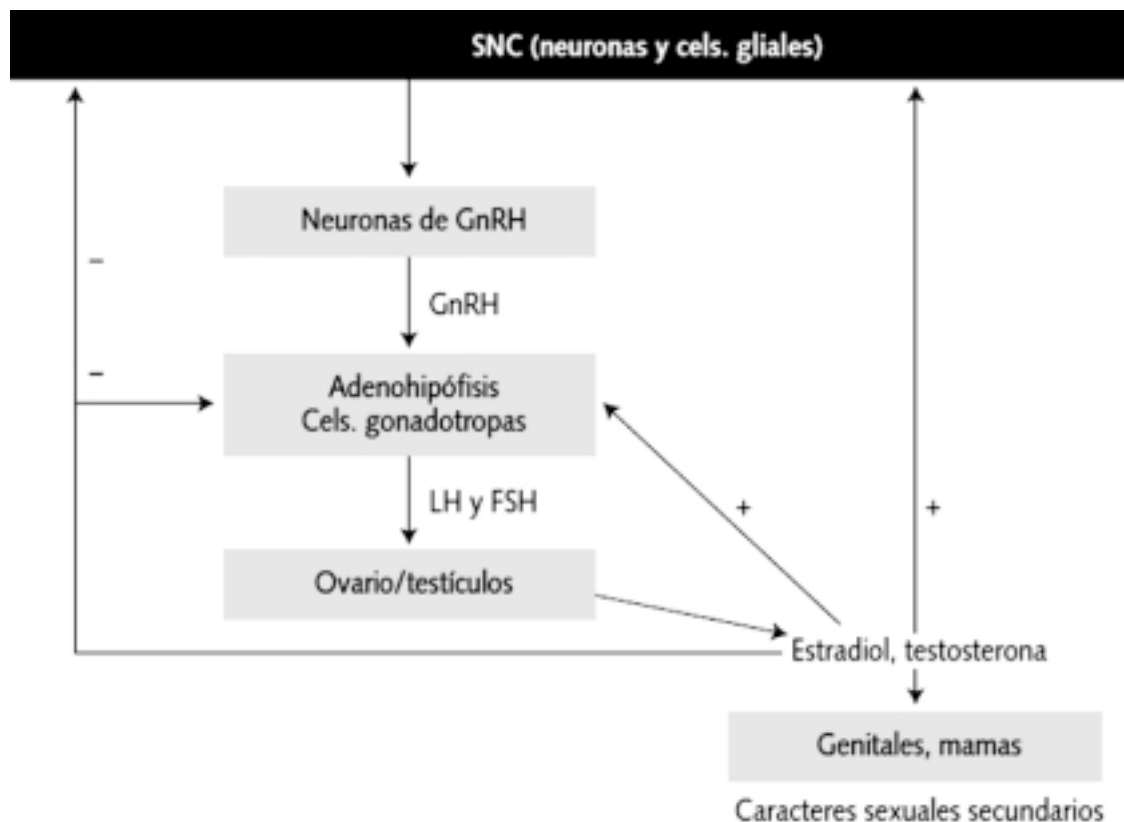
genos adrenales (androstenediona, DHEA, y DHEAS), independiente del eje hipotálamo, hipófisis.

Velocidad de crecimiento máximo. En la pubertad aumentan los estrógenos, aumenta la hormona de crecimiento, llevando a elevación de factor de crecimiento similar insulina IGF-1 y factor de crecimiento similar a la insulina ligado a proteínas IGFBP-3, que media el crecimiento esquelético.

Menarca. En promedio inicia a los 12.5 años (Blancas 12.6 años; Negras 12.1 años; México/Americanas: 12.3 años).

- Vello púbico adulto.
- Mama del adulto.
- Pubertad normal fisiológica.

En el hipotálamo las neuronas de GnRH liberan hormona estimulante de las gonadotropinas (GnRH) a la circulación portal hipofisaria, donde estimula la secreción pulsátil de gonadotropinas adenohipofisarias a la circulación periférica. Ambas gonadotropinas (LH: hormo-



na luteinizante y FSH: hormona folículo estimulante) inducen la síntesis de estradiol por el ovario, que a su vez favorece el crecimiento del pecho y la maduración del sistema reproductivo femenino. En el varón la LH provoca la síntesis de testosterona por las células testiculares de Leydig, mientras que la FSH induce la maduración de los túbulos seminíferos. En ambos sexos los andrógenos estimulan el crecimiento de vello púbico y axilar, la maduración de las glándulas sudoríparas apocrinas responsables del sudor adulto y los cambios cutáneos relacionados con el acné. Los esteroides sexuales impulsan el gran crecimiento somático, característico de este período, en parte directamente y en parte indirectamente, aumentando la secreción de hormona de crecimiento. El estradiol es la principal hormona responsable de la maduración ósea en ambos sexos.

Retroalimentación del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas

Las inhibinas A y B relacionadas con la FSH, la masa folicular y de células de Sertoli, son detectables durante la niñez y aumentan en la pubertad colaborando en esta retroalimentación. El comienzo de la pubertad es consecuencia del aumento de la secreción episódica de GnRH, que produce a su vez secreción pulsátil de LH y FSH; al principio solo durante el sueño, pero más tarde aumentan en frecuencia y amplitud los pulsos y se extienden a lo largo de todo el día. No se conoce con exactitud donde radica el generador de pulsos de la hormona liberadora de las gonadotropinas (GnRH), aunque se cree que se localiza en la eminencia media hipotalámica.

Los cambios en el eje hipotálamo, hipófisis-gónadas pueden dividirse por etapas:

En el feto las gonadotropinas se elevan desde la 10 semana de gestación y disminuyen al final gestación, probablemente por la retroalimentación negativa de los esteroides placentarios.

En el neonato al nacer se eleva la hormona folículo estimulante FSH (más en niñas) y la hormona luteinizante LH (más en varones), y disminuye hacia los 2 años.

Periodo prepuberal, en la Infancia hay niveles bajos de LH/FSH < 1, con pulsos LH cada 175 minutos.

Periodo puberal, las gonadotropinas aumentan desde los 9 años, primero FSH y luego LH, se incrementa los pulsos de GnRH lo cual equivale a un aumento de los esteroides gonadales, LH aumenta a pulsos rápidos cada 90-120 minutos.

Maduración del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas

Hay dos posibles mecanismos involucrados: el primero por disminución de la sensibilidad inducida por acción del factor de crecimiento con acción similar a la insulina I (IGF-I). El segundo por aumento del umbral de inhibición del eje el cual requiere mayor cantidad de estrógenos circulantes para inhibirse. Hay una disminución de la restricción del eje gonadal con un descenso inicial durante el primer mes de la vida, los niveles urinarios de LH se mantienen por debajo de 0.5 UIL hasta los 9 años en la niña y por debajo de 1.0 UIL hasta los 11 años en el niño, mientras que los niveles urinarios de FSH se mantienen por debajo de 3.0 UIL hasta los 10 años en la niña y los 12 años en el niño. Durante la pubertad los niveles de FSH y LH aumentan hasta alrededor de 5 UIL en el niño y 10 UIL en la niña. Ello representa un aumento de unas 2 a 3 veces los niveles de FSH en ambos sexos y de unas 5 y 20 veces los de LH en niños y niñas, respectivamente. Ocurre un aumento de la secreción de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y aumento del factor de crecimiento transformante α (TGF- α), capaz de estimular la liberación de

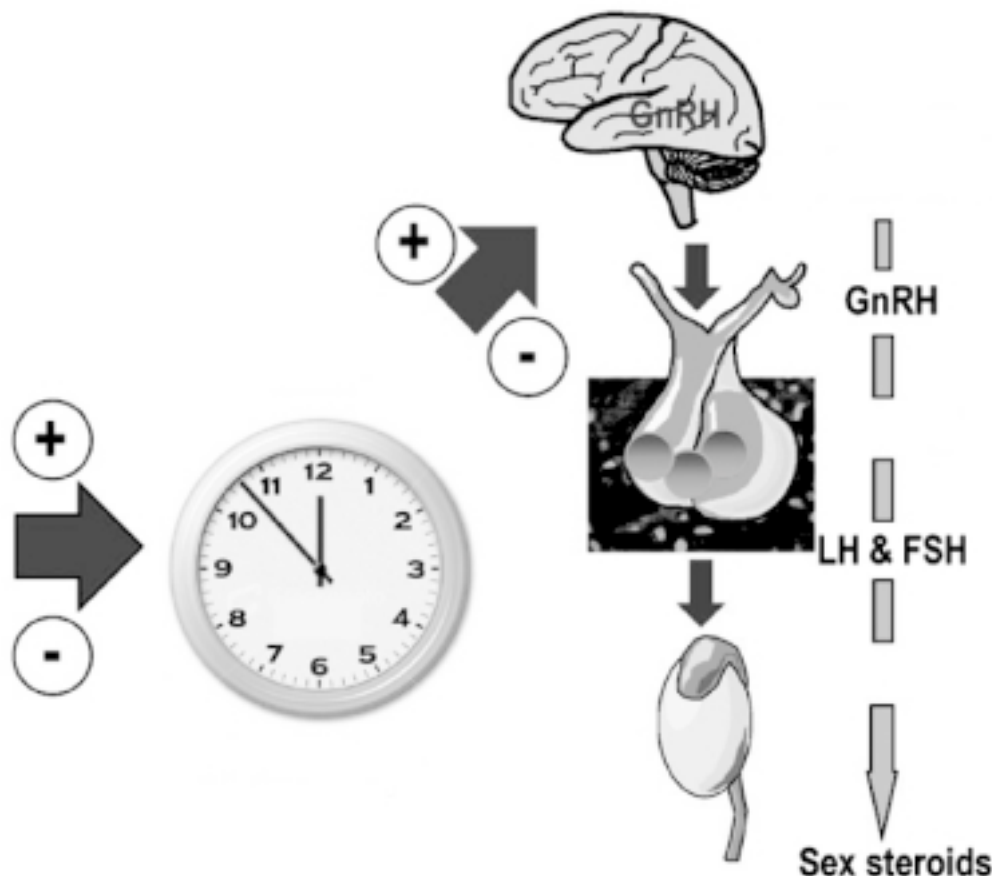


Gn-RH durante la pubertad. Por otra parte, el bloqueo del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFr), que también media la acción del TGF- α , demora el inicio de la pubertad. El complejo TGF- α /EGFr contribuye al proceso neuroendocrino que inicia la pubertad normal en el sexo femenino.

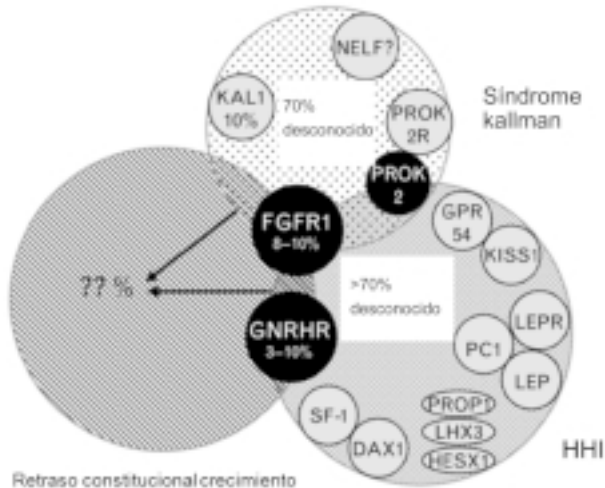
Tiempo de inicio de la pubertad

La pubertad se inicia normalmente cuando comienza 2.5 desviaciones estándar (DS) dentro de la media de la población normal de referencia. En la práctica, un límite inferior de 8 años en la niña y 9 años en el niño; y un límite superior hasta 13.5 años en niñas y 14 años en niños. El período puberal dura 2 a 6 años y las niñas inician la pubertad generalmente 1 a 2 años antes que los varones. En las sociedades desarrolladas, existe una tendencia al adelanto de unos 4 meses cada 10 años en el inicio de la pubertad y de 3 a 4 meses por década en los últimos 100 años en la aparición de la menarquía.

Hay un balance entre estimuladores e inhibidores (acetilcolina, catecolaminas, GABA, péptidos, prostaglandinas, serotonina). Al final de la primera década de la vida disminuye la secreción de GABA, encargado de inhibir los pulsos de GnRH, y aumenta simultáneamente el glutamato (aminoácido que aumenta los pulsos de GnRH), ayudado por otros factores como la noradrenalina y el neuropéptido Y. La kisspeptina parece ser necesaria para la secreción pulsátil de GnRH. La astrogliá, los péptidos anorexígenos y orexígenos y otros factores autocrinos y paracrinos parecen jugar también un papel en este proceso. Los pulsos de liberación nocturna de gonadotropinas determinan que los valores de LH plasmática aumenten de 0.2 mU/ml en la niña prepuberal, hasta 3.0 mU/mL al final de la pubertad. La FSH aumenta rápidamente en las primeras etapas de la pubertad de 0.1 mU/mL a 2.8 mU/mL y luego permanece relativamente constante. El pico nocturno de inhibina aumenta desde 151 ng/L en las niñas prepuberales, hasta 432 ng/L al final de la pubertad.



A. Control genético inicio pubertad



Se han realizado múltiples estudios asociando genes y fenotipos con alteraciones en la pubertad tratando de identificar un gen como responsable de las alteraciones, hasta el momento han encontrado asociaciones como: mutaciones LEP, LEPR, and PC1 y obesidad, PROP1, LHX3, HESX1 y deficiencia combinada de hormona pituitaria. Mutaciones en GNRHR y FGFR1 con pubertad retardada. Síndrome de Kallmann y Hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático (IHH). Todavía más del 70% de las causas de alteraciones en la pubertad se desconoce su etiología genética.

B. Leptina

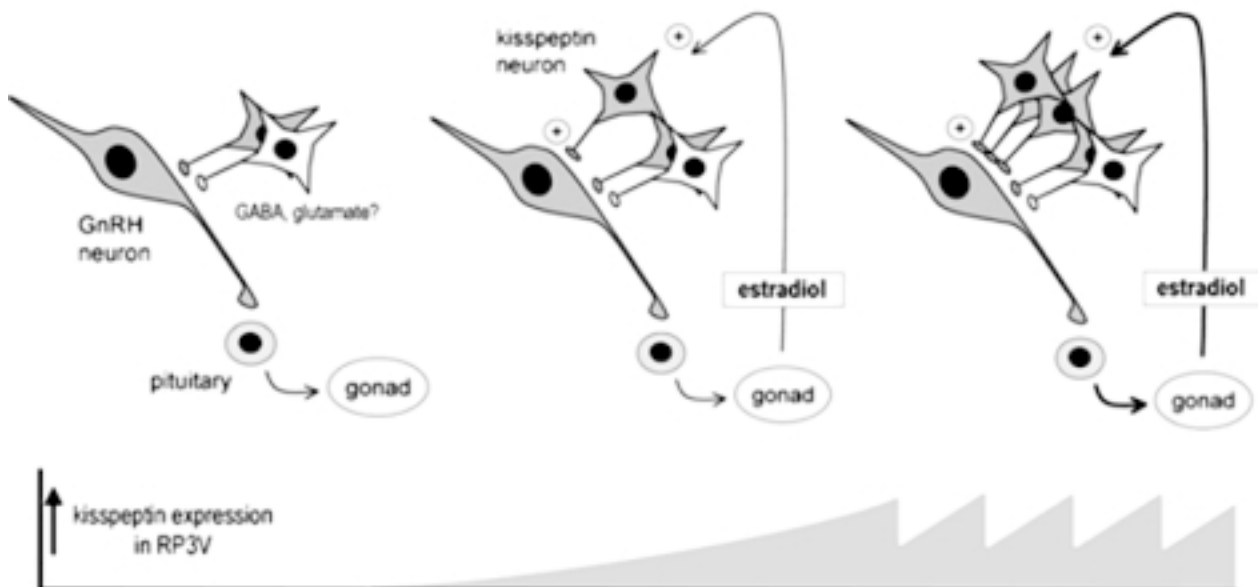
Es un péptido secretado por el tejido adiposo el cual regula al sistema nervioso central (SNC). Regula la liberación de GnRH por mecanismos indirectos. Su papel en la reproducción se descubrió por hallazgos como: administrarla acelera la pubertad en roedores, sus niveles se incrementan en la pubertad en niños normales, niveles bajos están presentes en atletas y pacientes con anorexia o pubertad retardada, en ratones la ausencia de leptina lleva a un desarrollo sexual normal pero permanecen pre-púberes y nunca ovulan, restaurado su fertilidad al administrarles leptina.

C. Ghrelin

Factor circulante orexigénico que señala insuficiencia energética. Se localiza en el Gen GHRL (3p26-p25). Se expresa en la mucosa gástrica, pituitaria, hipotálamo, entre otros. Se han identificado 2 formas: acyl-gh relin activa GHS-R1a, unacyl-gh relin (UAG) cuyo receptor aun es desconocido. Es inhibidor de las señales de las gonadotropinas, además inhibe la kisspeptina, suprimiendo el gen Kiss1.

D. Kisspeptina

Es un producto del gen Kiss1. Opera por la vía de la proteína G- unida al receptor GPR54. Se encarga de la diferenciación sexual del cerebro, activación puberal de GnRH, controla la



retroalimentación negativa de secreción de gonadotropinas y la liberación de gonadotropinas pre-ovulatorias. Al parecer el neuropeptido Y (NPY), IGF1 y ghrelin puede regularlo.

El Creb1 regula la transcripción del coactivador-1 (Crct1) que media los efectos de la leptina por el sistema Kiss1 en el hipotálamo. El mTOR (mammalian target of rapamycin) serina/treonina kinasa, es un sensor del estado energético, del crecimiento y la proliferación celular. Traduce los efectos de la leptina en homeostasis energética y en la ingesta de alimentos.

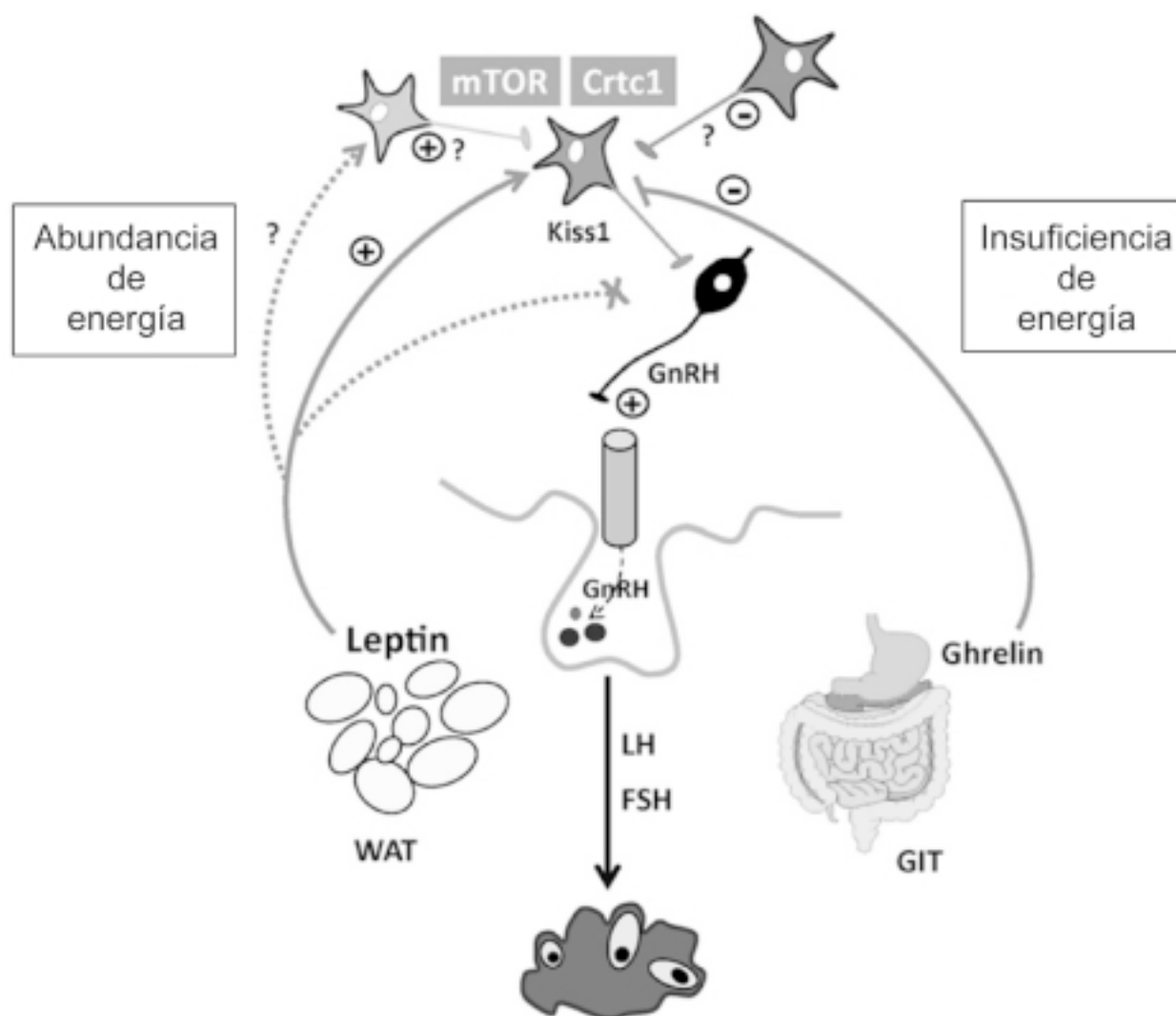
E. Cambios en la concentración del factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-I)

El IGF-I aumenta paralelamente al incremento de los esteroides sexuales. Sus valores se mantie-

nen elevados por encima de los valores del adulto normal durante meses o años, su concentración se relaciona con la edad, la talla, el peso, el desarrollo de la pubertad, las hormonas tiroideas, las hormonas adrenales y con los esteroides sexuales.

Disruptores endocrinos e inicio de la pubertad

Herman-Giddens en 1997 sugiere un inicio más temprano de la pubertad respecto a años anteriores. Esto aun es discutido pero podría estar involucrados factores ambientales como químicos (bisfenoles polibrominados), fitoestrogenos aumentados en la dieta por alimentos a base de soya, productos que contienen estrógenos (cosméticos, shampoo, acondicionadores), pesticidas (Dichlorodifenyltrichloroetane), o contaminaciones ambientales accidentales.



Cambios durante la pubertad

Podríamos decir que ocurren tres tipos de cambios durante la pubertad:

Físicos. Aumento de la talla, desarrollo del vello sexual, de las mamas, de la masa muscular, del tejido adiposo, del tejido linfóide, maduración de los genitales externos e internos, cambios en las proporciones corporales y otros cambios.

Funcionales. Desarrollo y maduración del eje gonadal.

Conducta. Cambios emocionales, de la personalidad y de la actitud ante la vida.

Cambios físicos

Marshall y Tanner en 1960, tomaron 192 niñas blancas entre los 8 y 18 años de bajo sector socioeconómico. Encontraron que el promedio de desarrollo mamario fue 11.15 años, algo similar a lo encontrado en EUA en diferentes estudios, pero el promedio de edad de la menarca fue 13.47 años, más de 0.5 años que en EUA. Estudios como PROS, NANHES III son obligatorios de revisión para el que desee profundizar en este aspecto, aquí se encontró niñas normales de raza negra con aparición de desarrollo mamario y vello púbico en una edad más temprana.

En la niña, los andrógenos adrenales promueven el desarrollo inicial del vello axilar y pubiano. Los estrógenos determinan la silueta femenina adulta, con la distribución característica de la grasa corporal en las caderas y mamas. El acné generalmente es comedoniano y de localización medio facial. Debe ser tratado precozmente para evitar las cicatrices y el estrés psicológico.

Talla y densidad ósea

Más evidente en las niñas a los 11 a 12 años de edad, coincidiendo con el período de mayor velocidad de crecimiento en la talla. Crece unos 7.5 cm el primer año 5.5 cm el segundo y 6 a 11 cm en el año de máxima velocidad de crecimiento.

Menarquía

El rango normal en EUA varía entre 9.1 y 17.7 años, mediana 12.8 (13-15 años). Los ciclos varían

de 21 a 45 días, irregulares los 2 a 3 primeros años. El sangrado dura 2 a 7 días en el 80-90% de los casos. El promedio de pérdida es 30 mL por ciclo. El crecimiento posterior no es mayor a 6 cm. Un 25 a 50% de adolescentes permanecen anovulatorias 4 años. La duración de los ciclos se establece cerca del sexto año, de los 19 a 20.3 años.

Relación del peso y la composición corporal con la menarquía

El peso crítico medio para la aparición de la menarquía es de 47 Kg. El porcentaje de tejido adiposo en la menarquía era de 16 a 23.5% y con una proporción similar para todas las niñas, cualquiera que fuese la edad de aparición de la menarquía. El promedio entre el inicio del desarrollo mamario y la menarquía es de unos 2 años. Las niñas obesas con mas 20-30% peso normal, presentan menarca temprana comparadas con las de peso normal. La anorexia o el ejercicio intenso llevan a menarca retardada o amenorrea secundaria. En las últimas cinco décadas (1960 a 2000) se ha observado un aumento de niños entre 6 y 11 años con índice de masa corporal mayor al percentil 95.

Obesidad y pubertad

Es un estado de exceso de energía, aún no está aclarado el mecanismo asociado con la pubertad. Puede ser por exceso de estrógenos en la pubertad precoz que lleve a mayor depósito de grasa ocasionando la obesidad. Otras posibilidades son: el exceso de tejido adiposo produce altos niveles de estrógenos llevando a desarrollo mamario temprano. Una excesiva producción de leptina podría desencadenar la pubertad. El papel de la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina asociado a obesidad. Un exceso de estrógeno por acción de aromatasas localizadas en el tejido adiposo.

Cambios conducta

En la pubertad ocurren cambios de conducta incluida la diferenciación psicosexual. Existen cuatro grandes categorías de conductas:

1. **Identidad de género.** Identificación del propio individuo como hombre o mujer.

2. **Conducta de género.** Comportamiento diferente entre el hombre y la mujer de acuerdo con los patrones socioculturales estereotipados.
3. **Orientación de género.** La selección de la pareja sexual (homosexual, heterosexual o bisexual).
4. **Diferencias cognoscitivas.** El dimorfismo sexual en las habilidades cognitivas.

En resumen los eventos que ocurren en la pubertad, la FSH y LH aumentan antes 10 años, aumenta el estradiol. Se incrementan los pulsos de LH primero en el sueño, luego en el día. En el adulto a intervalos entre 1.5-2 horas. Los estrógenos gonadales aumentan (gonadarca) llevando al desarrollo mamario, la distribución grasa, y el crecimiento uterino y vaginal. El crecimiento esquelético rápido por bajos niveles estrógenos, estimula la hormona del crecimiento y estimula IGF-I. Los andrógenos adrenales (Adrenarca) ocasionan el crecimiento del vello púbico y axilar, es un evento independiente. En la pubertad media los estrógenos llevan a proliferar el endometrio, ocurre la pri-

mera menstruación (Menarca). En la posmenarca los ciclos pueden ser anovulatorios. Hay un aumento en la LH, aumenta el estradiol llevando a ovulación y cambios puberales tardíos.

Estadios de la pubertad

Tanner

La pubertad habitualmente dura 3-4 años, manteniendo cada estadio de Tanner unos 12-15 meses. El crecimiento de los genitales internos comienza antes del inicio clínico de la pubertad y se prolonga hasta la tercera década de la vida. La mama se desarrolla del estadio I al V de Tanner. El ovario aumenta de 1.2 a 7.3 mL y el útero de 1.6 a 43 mL. El útero continúa creciendo varios años después de la menarquía y su tamaño tiene relación con el número de años transcurridos después de esta, pero no con el peso, la talla, ni con la edad cronológica de la niña. Pueden observarse folículos en la ultrasonografía ovárica en 86% de las niñas prepuberales y en 99% de las puberales. En niñas prepuberales los folículos pueden alcanzar hasta un diámetro de 8 mm.

Escalas de Tanner en niñas



Estadio 1. Pecho infantil, no vello púbico.



Estadio 2. Botón mamario, vello púbico no rizado escaso, en labios mayores.



Estadio 3. Aumento y elevación de pecho y areola. Vello rizado, basto y oscuro sobre pubis.



Estadio 4. Areola y pezón sobreelevado sobre mama. Vello púbico tipo adulto no sobre muslos.



Estadio 5. Pecho adulto, areola no sobreelevada. Vello adulto zona medial muslo.

Escalas de Tanner en niños



Estadio 1. Sin vello púbico. Testículos y pene infantiles.



Estadio 2. Aumento del escroto y testículos, piel del escroto enrojecida y arrugada, pene infantil. Vello púbico escaso en la base del pene.



Estadio 3. Alargamiento y engrosamiento del pene. Aumento de testículos y escroto. Vello sobre pubis rizado, grueso y oscuro.



Estadio 4. Ensanchamiento del pene y del glande, aumento y oscurecimiento del escroto. Vello púbico adulto que no cubre los muslos.

Estadio 5. Genitales adultos. Vello adulto que se extiende a zona medial de muslos.

En la pubertad normal en el varón se observan a lo largo de esta, valores crecientes de LH, FSH y testosterona, como consecuencia del patrón puberal de regulación del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal. También aumentan otros metabolitos de origen adrenal y testicular como estrona, estradiol, 17 OH progesterona, DHEAS, inhibina B. El primer signo puberal en varones es el aumento del tamaño testicular. El testículo prepuberal tiene 2 cc o menos de volumen y menos de 1.5 cm de longitud. Cuando el testículo es mayor de 3 cc de volumen o una longitud máxima mayor de 2.2 cm, es claramente puberal y está estimulado por las gonadotropinas. Las escalas de Tanner no describen el tamaño de los testículos que son un hallazgo físico clave. La pubarquia es uno de los primeros signos puberales. El vello axilar aparece en la mitad. El vello de otras áreas corporales dependientes de andrógenos como pecho, cara, espalda y abdomen aparecen a mitad de la pubertad y sigue progresando durante años. La distribución del vello estimulado por andrógenos es muy variable entre individuos y depende más de

factores raciales, familiares y genéticos que del nivel de andrógenos. Normalmente los niños comienzan el desarrollo puberal entre los 12 y 14 años (un par de años después que las niñas). En las últimas décadas el estadio 2 de pubarquia se encuentra por término medio a los 12.3 años en varones, aunque los datos están peor recogidos que en las niñas. El pico de máxima velocidad de crecimiento en los chicos ocurre hacia la mitad de la pubertad, tras una exposición significativa a andrógenos (volumen testicular medio de 10 ml), como sucede también con el cambio de voz, el acné y el vello axilar. La velocidad de crecimiento durante el pico máximo es por término medio de 9.5 cm/año, en varones. A lo largo de la pubertad hay un aumento de la densidad mineral ósea y de la masa magra, con una disminución del contenido de tejido adiposo. Los cambios corporales empiezan al principio de la pubertad pero son más evidentes hacia la mitad. En ambos sexos el estradiol es la principal hormona que estimula la maduración ósea. Los niveles de estradiol que tienen los varones a mitad de la pubertad, son como los del comienzo de la pubertad de las

niñas y coinciden en ambos casos con el pico de máxima velocidad de crecimiento. La espermarquia ocurre hacia los 14 años, coincidiendo con el estadio III de Tanner. La ginecomastia puberal es el crecimiento palpable de las mamas que se observa en un tercio de los chicos hacia la mitad de la pubertad, es un proceso autolimitado y una variante del desarrollo normal.

Variantes normales de la pubertad

Telarca prematura. Es el desarrollo mamario que ocurre después de 6 meses de vida y entre los 2 primeros años de vida. El 30 a 60% presentan regresión de la mama entre 5.5 años del inicio. El desarrollo mamario debe ser mayor al Tanner II. No se asocia a otros cambios. Puede progresar a pubertad precoz por lo que se recomienda observación.

Adrenarca o pubarca prematura. Es la presencia de vello púbico antes de los 8 años en niñas o de los 9 años en niños. Se puede acompañar de acné, axilarquia y sudor apocrino. En 1999 Lawson-Wilkins Pediatric Endocrine Society (LWPES) encontró que podía ocurrir normalmente en niñas antes 7 años caucásicas y antes de los 6 años en niñas afroamericanas. Ocurre un incremento en la secreción basal de dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAs) y androstenodiona. Es benigna y autolimitada.

Referencias

1. MC. Temboursy Molina. Desarrollo puberal normal, Pubertad precoz. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2009.
2. Adelina Emmi, Lawrence C. Layman. Puberty and Its disorders, Reproductive endocrinology and infertility. *Landes Bioscience* 2007.
3. Hung Llamas Santiago. Endocrinología en ginecología. La Habana 2006;1-41.
4. Sergio R. Ojeda. Regulation of puberty. Current opinion in endocrinology & diabetes 2001;8:154-160.
5. León Speroff, ed Robert H, Glass Nathan, G. Kase. Clinical gynecologic endocrinology and infertility 6th, *Lippincott Williams & Wilkins* 1999.
6. Juan Roa. Metabolic control of puberty onset: New players, new mechanisms molecular and cellular endocrinology 2010;324:87-94.
7. Todd D. Nebesio. Historical perspectives endocrine disruptors and the timing of puberty. *The Endocrinologist* 2005.
8. Paula J. Adams Hillard. Menstruation in young girls: a clinical perspective. *Obstet Gynecol* 2002;99:655-662.
9. Andrew J. Bauer. Review of precocious puberty: Part III - Premature thelarche and premature adrenarche. *The Endocrinologist* 2001;11:196-203.
10. Matallana AM. Pubertad en endocrinología ginecológica e infertilidad 2000. Editor Gustavo Gómez T. Editora Catorce.