

Pubertad precoz

Marcelino Hernández Valencia*

RESUMEN

La pubertad precoz es la pubertad que inicia antes de la edad de siete años en las niñas y de nueve años en los niños. Entre sus causas están las hereditarias, los daños cerebrales, las enfermedades infecciosas –como la meningitis–, los problemas de tiroides y los tumores en el cerebro y en los ovarios. Debe confirmarse que realmente se trata de pubertad precoz y deben descartarse otras causas, analizar la curva de crecimiento del menor y solicitar pruebas complementarias. La más común es la radiografía de muñeca y mano, que permite determinar la edad ósea. También debe pedirse una ecografía de ovarios para comprobar su desarrollo y un análisis de sangre para medir las concentraciones hormonales. Los diferentes cambios físicos son estimulados por los andrógenos y los estrógenos, los cuales son regulados en el eje hipotálamo-hipófisis-gónada. Cuando la pubertad precoz es producida por la estimulación de dicho eje, se denomina “pubertad precoz verdadera” o “pubertad precoz central”; pero cuando el eje no es estimulado y las hormonas sexuales están elevadas por alguna otra causa, se denomina “pseudopubertad precoz” o “pubertad periférica”. El objetivo de los tratamientos es detener o incluso revertir el desarrollo sexual y frenar el crecimiento acelerado y la maduración de los huesos. Si lo que causa la pubertad precoz es una enfermedad o un tumor, el tratamiento contra la causa (por ejemplo, la extirpación del tumor) suele detener el proceso de pubertad. Según la edad y la velocidad con la que se desarrollen los caracteres sexuales, se tomará la decisión acerca de administrar o no medicamentos para retrasar el desarrollo. Cuando los cambios se están produciendo de manera acelerada, el tratamiento debe empezar inmediatamente. El tratamiento de la pubertad precoz más efectivo consiste en la administración de GnRH de depósito, que detiene la producción de hormonas, retrasa la menstruación y permite que el cuerpo siga desarrollándose con normalidad.

Palabras clave: pubertad, tumores, GnRH, kisspeptina.

ABSTRACT

Precocious puberty is considered when it begins before seven years of age in the girls and before nine years in boys. Among its causes are: hereditary, cerebral damages, infectious illnesses as the meningitis, thyroid problems, the tumors in the brain and the ovaries. It should be confirmed that it is really a precocious puberty and to discard other causes, to analyze the curve of growth and to request complementary tests. The most common is doll and hand x-ray that allows determining the bone age. An ultrasound of ovaries should also be requested to check its development, an analysis of blood to measure the hormonal concentrations. The different physical changes are stimulated by the androgens and the estrogens, which are regulated at level of the axis hypothalamic-pituitary-gonads. When the precocious puberty is produced by the stimulation of this axis, it is denominated as true or central precocious puberty; but when the axis is not stimulated and the sexual hormones are elevated by some other causes it is denominated pseudopuberty or peripheral puberty. The objective of treatment is to stop or even to revert the sexual development and to break the quick growth and the maturation of the bones. If what causes the precocious puberty is an illness or a tumor, the treatment against the cause (ej extirpation of the tumor) usually stops the process of puberty. Depending on the age and of the speed with the sexual characters are developed, physician will take the decision about administering or not medications to retard the development. When the changes are taking place in a quick way, the treatment should begin immediately. The treatment of the most effective precocious puberty consists on the use of deposit GnRH that stops the production of hormones, it retards the menstruation and allows that the body continues being developed with normality.

Key words: puberty, tumors, GnRH, kisspeptine.

* Unidad de Investigación en Enfermedades Endocrinas, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México, DF.

Correspondencia: Dr. Marcelino Hernández Valencia, mhernandezvalencia@prodigy.net.mx
Recibido: julio, 2011. Aceptado: agosto, 2011.

Este artículo debe citarse como: Hernández-Valencia M. Pubertad precoz. Rev Mex Reprod 2011;4(1):3-9.

www.nietoeditores.com.mx

La pubertad precoz puede afectar los dos géneros; este diagnóstico se hace cuando en la mujer ocurren cambios relacionados con la pubertad antes de los siete años de edad, y en el hombre, antes de los nueve años. Sin embargo, para el inicio de la pubertad se necesita la actividad coordinada de las neuronas hipotálamicas, que permite la liberación de la GnRH, que se convierte en una se-

creción pulsátil de esta GnRH hipotalámica, así y con este estímulo pulsátil se inicia la secreción hipofisaria de gonadotropinas que finalmente estimula la producción de esteroides gonadales.¹

Por tanto, la pubertad precoz resulta de la activación prematura del eje hipotálamo-hipófisis-gónada, para lo cual existe un sistema regulador de la respuesta a la activación puberal; este regulador es un sistema de señales recientemente descrito, que es conocido como “kisspeptina-GPR54”; la kisspeptina tiene origen hipotalámico y, junto con la proteína GPR (del nombre en inglés de *G protein-coupled receptors*), forman este complejo de señales que activa a las neuronas productoras de la GnRH (Figura 1), lo cual se ha demostrado que tiene actividad en forma positiva y negativa. Algunos estudios describen una mutación o eliminación de la GPR54, que puede ser hereditaria o aparecer de forma aislada y que produce hipogonadismo-hipogonadotrópico.² También en ratones de experimentación, a los que se les ha producido *knock-out* para GPR54, se ha encontrado falla en la maduración sexual. Asimismo, estudios preliminares sugieren que una mutación con ganancia en la función del receptor GPR54 puede condicionar modificaciones en la fosforilación de las señales intracelulares y, en forma alterna a otros cambios intracelulares, iniciar el proceso de pubertad.³

Se hace una descripción de este trastorno enfocado en la mujer por involucrar cambios endocrinos muy diver-

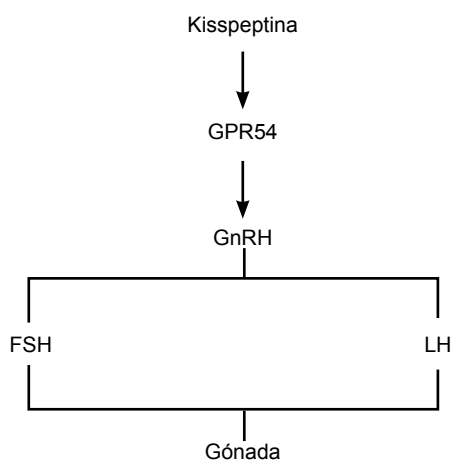


Figura 1. Señales hormonales implicadas en el estímulo de las gónadas.

sos. En ella se abordan de acuerdo con la clasificación que los diferencia como de causa endógena, que incluye los aspectos genéticos, los daños cerebrales, los tumores del sistema nervioso central, los tumores productores de hormonas y el hipotiroidismo. Las causas exógenas incluyen los cambios en el estilo de vida, que ocurren cuando un niño es otorgado en adopción a otra familia, el estado nutricional y la administración de hormonas en forma inadvertida, lo que se conoce también como “pseudopubertad precoz”, por lo que debe entenderse como pubertad precoz verdadera a las causas que estimulan al eje hipotálamo-hipófisis-gónada, con la subsecuente producción hormonal por parte del mismo eje.

GENES ASOCIADOS CON LA PUBERTAD

La adrenarca implica la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales, que es uno de los componentes esenciales de la pubertad, por lo que una alteración en estos componentes puede llevar a trastornos en el proceso de la pubertad. Sin embargo, los genes de la pubertad no han sido bien caracterizados, pero se sabe que existe regulación génica debido a que en los casos de mutación del gen KAL-1, causante del síndrome de Kallman, (asociado con anosmia por falta de migración hacia el hipotálamo de las células que darán origen al bulbo olfatorio y en la que ocurre pubertad tardía), hay una connotación sobre la adrenarca en forma variable, lo que demuestra la intervención integrada de genes en este proceso.⁴ Asimismo, hay amplia evidencia de que el gen GPR54 y su activador, la molécula proteica kisspeptina producida por el gen KISS-1, son la clave para el inicio de la pubertad, por lo que sus péptidos y receptores pueden estar implicados en el sistema de señales y con ello en las variantes del inicio de la pubertad, debido a que se ha observado que se requiere este sistema de señales para el inicio de los pulsos de LH, ya que se ha demostrado que la transcripción de GPR54 se localiza en las neuronas GnRH del hipotálamo, lo que provoca un problema de estimulación, diferente a lo que sucede en KAL-1, que es un problema en la liberación de la GnRH.⁵ Existen otros trastornos genéticos asociados con la pubertad precoz; la mayor parte de ellos tienen que ver con hiperplasia suprarrenal congénita y con la consecuente adrenarca (Cuadro 1).

Cuadro 1. Trastornos genéticos asociados con la pubertad precoz

<i>Gen</i>	<i>Locus</i>	<i>Fenotipo</i>
GNAS1	20q13,2	Síndrome de McCune-Albright
STK11/LKB1	19p13.3	Síndrome de Peutz-Jeghers
CYP21	6p21	HSC por deficiencia de 21-hidroxilasa
HSD3B2	1p13.1	HSC por deficiencia de 3b-hidroxiesteroide deshidrogenasa
CYP11B1	8q21	HSC por deficiencia de 11b-hidroxilasa
CYP19	15q21.1	Ginecomastia
GRL	5q31	Resistencia a glucocorticoides

HSC: hiperplasia suprarrenal congénita.

ESTADO NUTRICIONAL

Se han establecido diversos trastornos relacionados con la pubertad precoz, entre los que se encuentran la obesidad, debido a que en la aromatización periférica en el tejido adiposo aumentado existe una mayor actividad de la conversión esteroideogénica y, por tanto, estímulo a otros tejidos. Otra causa es el tipo de dieta que consume de forma regular la niña; la dieta a base de proteínas de origen animal se relaciona directamente con cambios vinculados con la pubertad por el aporte de aminoácidos, ya que en las niñas que preferentemente consumen dieta a base de frutas y verduras su pubertad ocurre a mayor edad, aunque dentro de los parámetros considerados normales. El sedentarismo también se ha establecido como un factor predisponente de pubertad a menor edad, ya que se utiliza menos energía que puede desviarse a otros sistemas y, por supuesto, puede tener una relación directa con el aumento de masa corporal. Además, se ha observado lo inverso en quienes realizan un ejercicio vigoroso; por ejemplo, las niñas que practican gimnasia tienen su pubertad retardada. El estado familiar también tiene algún efecto en este trastorno, ya que en las niñas con mucha tranquilidad, por estabilidad familiar, el inicio de su pubertad ocurre a menor edad, en comparación con las que están bajo mucho estrés, quienes tienen la pubertad a mayor edad.⁶⁻⁷ Por tanto, se ha establecido que el estado nutricional modula los pulsos

de LH, que están en relación directa con las diferentes etapas ginecológicas en la vida de la mujer.

DAÑOS CEREBRALES

Se ha descrito que los daños que dejan las meningitis y encefalitis de origen infeccioso, después del alivio del proceso, pueden condicionar producción de gonadotropinas e inicio de la pubertad. Asimismo, los traumatismos craneo-encefálicos y la radiación terapéutica se han asociado con inicio en la producción de gonadotropinas y estímulos hormonales, por tanto, estos antecedentes deben tenerse presentes e indagarse en el interrogatorio ante situaciones de cambios puberales.⁸

TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Cuando existen tumores cerebrales como causantes de pubertad temprana progresiva, habitualmente está precedida de síntomas neurológicos que hacen que al explorar a la paciente se haga el diagnóstico de lesión tumoral, sobre todo porque el tamaño del tumor se relaciona con la intensidad de las molestias clínicas expresadas por la niña.⁹ Estos tumores pueden ser variados e implicar diversas estructuras del cerebro, además, existen otros trastornos que también pueden lesionar el contenido encefálico (Cuadro 2).

Cuadro 2. Tumores y problemas asociados con la pubertad precoz

Gliomas del nervio óptico
Quiste supraselar
Quiste aracnoideo
Encefalopatía cerebral estática
Radiación del SNC
Hidrocefalia
Mielomeningocele
Incoordinación neurocerebral
Macrocefalia

Hamartomas hipotalámicos

Es una malformación congénita compuesta por una masa de tejido nervioso heterotrópico. Está localizado en el piso del tercer ventrículo, no tiene un crecimiento acelerado y no genera metástasis. El estudio de flujometría demuestra ausencia de circulación y por resonancia

magnética se observa una imagen isodensa. Los marcadores tumorales circulantes utilizados para diagnosticar esta afección son la gonadotropina coriónica humana (hCG) y la alfa-fetoproteína (AFP). Las pruebas de inmunoreactividad en tejido para la GnRH y el TGF- α (factor de crecimiento transformante alfa) sugieren que el TGF- α tiene control ectópico sobre la GnRH y, por tanto, estímulo para los cambios puberales.¹⁰

Tumores productores de estrógenos

Son los tumores generados por los diferentes componentes del ovario (Cuadro 3). Tienen una gran producción de esteroides gonadales y muchas veces pueden diagnosticarse de forma incidental en fases tempranas por medio de ultrasonido. La solicitud de marcadores tumorales –los cuales se encuentran elevados, como las concentraciones de estrógenos, la hCG, la AFP, la inhibina, la hormona antimülleriana y el CA-125–¹¹ también ayuda al diagnóstico para identificar su estirpe histológica y planear el procedimiento quirúrgico de resección.

Cuadro 3. Tumores secretores de estrógenos causantes de pubertad precoz

Células de la granulosa
Células estroma-gónada
Células de la teca
Gonadoblastomas
Estrías gonadales
Tumor lipoideo
Cistadenomas
Carcinoma de ovario

HIPOTIROIDISMO

Los estados de hipotiroidismo condicionan desarrollo mamario en las niñas, así como sangrado transvaginal, lo que motiva la visita al médico. No es claro el mecanismo por el que el hipotiroidismo desencadena el inicio de los cambios puberales; sin embargo, se ha considerado que existe la posibilidad de señalización cruzada entre la hormona estimulante de tiroides (TSH) y el receptor de la hormona foliculo estimulante (FSHr) por tener parecido estructural y origen en la misma glándula, por lo que se le atribuye el hecho de que promueve la secreción de estrógenos.¹²

INFLUENCIA DEL PESO AL NACIMIENTO

Se ha demostrado que el bajo peso al nacimiento influye en la vida posnatal; se le ha atribuido la aparición de problemas de tipo metabólico, como diabetes, hipertensión y enfermedad cardiovascular, por lo que también influye en el eje suprarrenal. Se ha descrito que el bajo peso al nacimiento condiciona un estado de resistencia a la insulina y, en consecuencia, hiperinsulinemia hiperandrogénica, que se traduce en adrenarca y los cambios propios de este estado en forma temprana. Esto también se ha descrito como un marcador de aparición futura de síndrome de ovarios poliquísticos y un mayor riesgo de cambios metabólicos en la vida adulta.¹³

CONSUMO INADVERTIDO DE HORMONAS

Muchos de los efectos personales que se utilizan en la vida diaria pueden tener grados variables de hormonas. Entre éstos es frecuente encontrar champús que contienen estrógenos, así como cremas para aliviar la resequead de la piel, las cuales normalmente las usan las mujeres adultas, pero como éstas ven que mejoran del motivo por el que las han usado, inician la aplicación a sus hijas para evitar que se vean afectadas como ellas. Con menor frecuencia se han descrito casos de ingestión de píldoras anticonceptivas o anabólicos (andrógenos) con indicaciones de uso equivocadas, por lo que se ven sometidas a estímulos no adecuados para la edad. Los alimentos también pueden ser una fuente de hormonas, como los preparados con soya, los cuales contienen fitoestrógenos, que al ser consumidos en grandes cantidades y de forma regular pueden desencadenar estímulo estrogénico; de igual forma, el consumo de aves criadas en forma industrial, las cuales se hacen crecer a base de hormonas anabólicas, se ha descrito como causante de estímulo hormonal en las etapas tempranas de la vida y, por tanto, como causante de pubertad precoz.¹⁴

CAMBIOS EN EL ESTILO DE VIDA

Se ha descrito que los cambios en el estilo de vida, sobre todo los cambios en la dieta, predisponen a la pubertad precoz. Las niñas que tienen mala alimentación y descuido por abandono de sus familiares están desnutridas

y al cambiar de familia por adopción se encuentran en situaciones de abundancia, lo que les causa un desarrollo acelerado por la predisposición biológica que existe para guardar reservas y prepararse para las situaciones de carestía. Estas observaciones están bien documentadas en los países europeos, donde hay familias que reciben niñas de países africanos que se encuentran en situaciones precarias, situación que se hace muy evidente en las niñas menores de tres años de edad que sufren este cambio.¹⁵

DIAGNÓSTICO DE PUBERTAD PRECOZ

La sospecha de pubertad precoz se establece cuando ocurren cambios del olor axilar tipo adulto, con vello púbico incipiente y desarrollo de tejido mamario. Otro aspecto importante es el crecimiento desmedido observado en estas niñas, las cuales rebasan la talla promedio de los niños que conviven con ellas en la escuela; sin embargo, este crecimiento es transitorio, ya que los huesos largos sufren cierre de la epífisis de crecimiento por el efecto estrogénico y finalmente quedan con talla baja, por lo que este efecto hormonal debe contrarrestarse para evitar la estatura pequeña final.¹⁶

La confirmación se hace con el seguimiento de la curva de crecimiento, en la que la gráfica de la curva de la talla se observa fuera de dos percentiles. También es útil la determinación de la edad ósea, para lo cual se solicita una radiografía de muñeca y mano; en caso de encontrar una diferencia de más de dos años se establece diagnóstico de pubertad precoz. El ultrasonido pélvico puede demostrar actividad ovárica debido a quistes foliculares. Asimismo, las determinaciones hormonales en sangre están elevadas y debe tenerse presente que los parámetros deben encontrarse en referencia a lo establecido como normal para la etapa de la niñez: estrógenos < 13 pg/mL, LH < 0.6 UI/mL, FSH < 7.2 UI/mL. Se espera que los andrógenos, el IGF-I y la IGFBP-3 —que se elevan en la fase aguda y que participan en el crecimiento— estén elevados, de acuerdo con lo establecido por el laboratorio del reporte.¹⁷

Podría hacerse una prueba de estimulación con la GnRH, en la que se hace una determinación basal de LH, se aplica la estimulación con la GnRH y se hace una nueva determinación de LH a las 24 horas. Si la

concentración de LH llega a 0.6 UI/mL, se considera una sensibilidad diagnóstica de 70%; si la concentración llega a 6.9 UI/mL, se considera una sensibilidad diagnóstica de 92% y se establece pubertad precoz verdadera.¹⁸

ASPECTOS PSICOLÓGICOS

Los cambios corporales y de estatura que experimenta en forma prematura una niña le condicionan conflictos emocionales, ya que normalmente sus compañeras de la escuela no sufren cambios. Además, el inicio de sus periodos menstruales la hacen sentir diferente, y la paciente tiende a separarse del grupo al mismo tiempo que sus compañeras también la rechazan por los cambios que empiezan a observar en ella.

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento es detener los cambios que experimenta la niña, a fin de evitar el crecimiento acelerado, la menstruación y el crecimiento de mamas, los cuales, incluso, pueden revertirse. El seguimiento debe realizarse durante dos a tres años según la edad de la paciente, por lo que al llegar a la edad en que fisiológicamente debería iniciar la pubertad no es necesario continuar con el tratamiento; se ha descrito que al suspenderlo en un periodo de nueve meses, en promedio, iniciarán los cambios puberales.

Por tanto, en la pubertad precoz verdadera el tratamiento tiene la finalidad de frenar el desarrollo sexual y el crecimiento acelerado, así como evitar la maduración ósea. Los fármacos prescritos para este fin son los inhibidores de la GnRH, los cuales pueden ser agonistas y antagonistas y se administran cada 28 días para detener la producción de hormonas.¹⁹

Los fármacos antagonistas de la GnRH (Cetrotide®, Genirelix) que pueden prescribirse en estos casos tienen la función de bloquear los receptores de la GnRH al unirse a ellos, impidiendo que la GnRH endógena se pueda unir a los receptores de la GnRH, lo que se conoce como “bloqueo competitivo”. Los receptores de la GnRH están situados en la superficie de las células gonadotróficas de la hipófisis. Con esto se reprime por acción inmediata la síntesis de gonadotropinas (FSH y LH) por parte de la hipófisis al bloquear los receptores

de la GnRH. No produce el efecto de “sobreactividad” que ocasionan los agonistas de la GnRH al suspenderse. Para mantener la acción inhibitoria de los antagonistas se requiere que los receptores siempre se mantengan ocupados con la presencia del antagonista, ya que esto no ocasiona pérdida del receptor. Por tanto, la dosis del antagonista necesaria para lograr y mantener la supresión de la hipófisis es mucho mayor que la de los agonistas de la GnRH.¹⁹⁻²⁰

Los agonistas de la GnRH tienen una gran afinidad por el receptor de la GnRH de la hipófisis y una vida media prolongada, lo que los hace más potentes que la la GnRH endógena. Luego de su administración inicial, los agonistas de la GnRH producen la liberación de gonadotrofinas (efecto de sobreactividad), y la administración continua produce, en una a dos semanas, una caída en las concentraciones de FSH y de LH debido al agotamiento e insensibilidad de la hipófisis, por un mecanismo de “regulación a la baja”. Las modificaciones de la molécula de la GnRH producen sustancias de acción más potente, con mayor afinidad por el receptor, mayor resistencia a la degradación enzimática y una vida media más prolongada, por lo que se ha desarrollado una gran variedad de fármacos con estas diversas características: leuprolide, buserelina, goserelina, histrelina, nafarelina, triptorelina. La acción de estos medicamentos se basa en la supresión de la FSH y la LH.^{19,21}

En el tratamiento de la pseudopubertad precoz se debe eliminar la causa que esté originando el trastorno, fundamentalmente la extirpación del tumor desencadenante; también deben administrarse antiandrógenos, como ciproterona, ketoconazol y espironolactona. En caso de gonadarquia progresiva deben administrarse antagonistas de la GnRH para disminuir la secreción de gonadotrofinas, y en casos especiales, incluso, puede administrarse finasteride para bloquear los receptores que están respondiendo a la estimulación androgénica.²²

COMENTARIOS

La finalidad de tratar en forma oportuna la pubertad precoz es evitar la estatura baja en forma permanente y las consecuencias óseas secundarias, ya que aparece el llamado “estirón del crecimiento”, lo que hace que las niñas se vean más altas, pero pierden años de crecimiento y quedan

con talla baja permanente. También debe prevenirse que continúe el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, que hace a estas niñas diferentes a otras niñas de su edad y las expone al riesgo de abuso sexual.

El aspecto biológico y de subsistencia de la especie implica el hecho de que cuando se pasa de una malnutrición a una alimentación abundante se acelera la madurez sexual y se preparan los órganos para la reproducción, con lo que, en términos filogenéticos, se aseguraba la preservación de la especie para cuando había periodos de carestía y no había acceso a la alimentación adecuada en los periodos geológicos anteriores, ya que primordialmente se trataba de garantizar la reproducción, lo que permitió que el humano siguiera evolucionando.

REFERENCIAS

1. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Chil* 1969;44:291-303.
2. Gurge TM, Bianco SDC, Nahime BV, Trarbach EB, et al. A GPR54-activating mutation in a patient with central precocious puberty. *N Engl J Med* 2008;358:709-715.
3. Jin JS, Eun SJ, Yang S-II, Woong CJ, et al. Cellular stress-induced up-regulation of FMRP promotes cell survival by modulating PI3k-Akt phosphorylation cascades. *J Biomed Sci* 2011;18:17-26.
4. Hernández-Valencia M, Zárate A. Amenorrea y trastornos de la menstruación. *Acta Med G A* 2006;4:197-201.
5. Messager S, Chatzidaki EE, Ma D, Hendrick AG, et al. Kisspeptin directly stimulates gonadotropin-releasing hormone release via G protein-coupled receptor 54. *PNAS* 2005;102:1761-1768.
6. Hernández-Valencia M, Zárate A. Efecto genético y hormonal sobre la diferenciación sexual. Paradójicamente la mujer requiere andrógenos y el hombre estrógenos. *Ginecol Obstet Mex* 2010;78:365-370.
7. Moran C, Knochelhauer E, Boots LR, Azziz R. Adrenal androgen excess in hyperandrogenism: relation to age and body mass. *Fertil Steril* 1999;71:671-674.
8. Trivin C, Couto-Silva AC, Sainte-Rose C. Presentation and evolution of organic central precocious puberty according to the type of CNS lesion. *Clinical Endocrinology* 2006;65:239-245.
9. Bridges NA, Christopher JA, Hindmarsh PC, Brook CGD. Sexual precocity: sex incidence and aetiology. *Arch Dis Chil* 1994;70:116-118.
10. Debeneix C, Bourgeois M, Trivin C, Sainte-Rose C, Brauner R. Hypothalamic hamartoma: comparison of clinical presentation and magnetic resonance images. *Horm Res* 2001;56:12-18.
11. Cisternino M, Arrigo T, Pasquino AM. Etiology and age incidence of precocious puberty in girls: a multicentric study. *J Ped Endocrinol Metab* 2000;13:695-701.

12. Zárate A, Basurto L, Saucedo R, Hernández-Valencia M. Enfermedad tiroidea: un tema de revisión constante por el ginecólogo, por su frecuencia en las mujeres. *Ginecol Obstet Mex* 2009;77:96-102.
13. Dale PO, Tanbo T, Vaaler S, Abyholm T. Body weight, hyperinsulinemia, and gonadotropin levels in the polycystic ovarian syndrome: evidence of two distinct populations. *Fertil Steril* 1992;58:487-491.
14. Carel JC, L'eger J. Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med* 2008;358:2366-2377.
15. Meinert LT, Dalskov SM, Baak MV, Jebb SA, et al. Diets with high or low protein content and glycemic index for weight-loss maintenance. *N Engl J Med* 2010;363:2102-2113.
16. Eugster EA. Peripheral precocious puberty: causes and current management. *Horm Res* 2009;71:64-67.
17. Howie PW. Natural regulation of fertility. *Br Med Bull* 1993;49:182-199.
18. Kumar P, Farouk SS. Luteinizing hormone and its dilemma in ovulation induction. *J Hum Reprod Sci* 2011;4:145-148.
19. Stephen MD, Zage PE, Waguespack SG. Gonadotropin-dependent precocious puberty: neoplastic causes and endocrine considerations. *Internat J Ped Endo* 2011;2010:1-14.
20. Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJP, Mendonca BB. Update on the etiology, diagnosis and therapeutic management of sexual precocity. *Arq Bras Endo Metab* 2008;52:18-31.
21. Poomthavorn P, Khlairit P, Mahachoklertwattana P. Subcutaneous gonadotropin-releasing hormone agonist (triporelin) test for diagnosing precocious puberty. *Horm Res* 2009;72:114-119.
22. Mooradian AD, Morley JE, Korenman SG. Biological actions of androgens. *Endo Rev* 1987;87:1-28.