

Mecanismos neuroendocrinos al inicio de la pubertad

(Neuroendocrinal mechanisms at the beginning of puberty)

Diana Luz Juárez Flores,* Marcos Quevedo Díaz,**
Agustín Reséndiz Sharpe,*** Pamela López González****

RESUMEN

Con el término «pubertad» hace referencia a los cambios somáticos y emocionales que acompañan al proceso de maduración sexual. La condición biológica que la define depende de los componentes endocrinológicos del sistema de reproducción: el que involucra al hipotálamo, la hipófisis y las gónadas. Los mecanismos fisiológicos que explican el porqué de la aparición de la pubertad, en la última década han sido motivo de investigación, logrado a este respecto avances importantes; en este documento se hace una revisión bibliográfica de los aspectos más recientes acerca del control central de la pubertad, que ayudará a entender mejor la evolución de las variantes normales y su fisiopatología ante una condición anormal.

Palabras clave: Pubertad, mecanismos neuroendocrinológicos, mecanismos fisiológicos.

SUMMARY

The term «puberty» refers to the series of somatic and emotional changes that occur during sexual maturation. The biological state that defines it depends on the endocrinological mechanisms of the reproductive system components, which includes the hypothalamus, hypophysis and gonads. The physiological mechanisms that explain puberty onset has been object of investigation, and in the last decade, many achievements about it had been made. This article is a bibliographic review about the most recent aspects involving neurologic control of puberty, to help understand the etiology of the normal variants, as well as the physiopathology of the abnormal states.

Key words: Puberty, neuroendocrinologic mechanisms, physiologic mechanisms.

Con el término «pubertad» se hace refiere a los cambios somáticos y emocionales que configuran la maduración sexual.^{1,2} La compleja modificación biológica durante la maduración depende de la coordinación e integración de los componentes endócrinos del sistema reproductivo, donde se encuentran involucrados el hipotálamo, la hipófisis y las gónadas; en cada uno de estos niveles anatómicos se secretan factores hormonales responsables, tanto del crecimiento somático como de los fenómenos

madurativos que coexisten en el inicio de la pubertad.³ Cabe recordar que en esta etapa evolutiva en el hipotálamo se libera la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), la hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH) y la somatostatina. En cuanto a la respuesta hipofisiaria a estas señales químicas, se libera la hormona luteinizante (LH), la hormona foliculo estimulante (FSH) y la hormona del crecimiento (GH), las que a su vez inducen la producción de andrógenos, progestágenos, estrógenos e inhibinas, así como factores de crecimiento semejantes a la insulina (IGF) y, desde luego, la producción de gametos a nivel gonadal.⁴

Durante el crecimiento que ocurre en la etapa puberal son muchos los factores que influyen en el desarrollo de los caracteres sexuales, como: hormonas, algunas particularidades étnicas, la herencia,^{5,8} así como los factores ambientales y, en ocasiones, la ocurrencia enfermedades concomitantes en los jóvenes,⁶ y de ma-

* Pediatra, Maestra en Fisiología Integrativa, Universidad de Barcelona.

** Neurólogo Pediatra, Maestría en Neurociencias.

*** Infectólogo Pediatra.

**** Psiquiatra.

nera específica incide su alimentación;⁷ dado que en esta fase ocurren tres etapas: la primera de éstas se caracteriza por la «desaceleración del ritmo de crecimiento»; la segunda se manifiesta coloquialmente como el «estirón puberal»: por la sinergia entre la hormona de crecimiento y los esteroides sexuales, y la tercera y última etapa es nuevamente iniciada por la desaceleración progresiva y el cierre de los cartílagos óseos durante el crecimiento.

ESTADIOS DEL DESARROLLO PUBERAL

Para valorar el desarrollo puberal, ordinariamente se usa la escala de Tanner, la cual toma en cuenta el desarrollo del vello del pubis, el desarrollo mamario en las niñas, y en el niño el desarrollo de sus genitales externos.⁹

La telarquia, o crecimiento mamario, acontece a la edad ósea aproximada de los 11 años, alrededor de dos años después, aparece la menarquía: coincidiendo con el estado evolutivo IV de Tanner; en cuanto a los ciclos menstruales, éstos suelen ser anovulatorios hasta trascurridos los dos primeros años, después de la menarquía.

En los hombres el estirón puberal se inicia en el estadio III de Tanner, que coincide con los años de máximo crecimiento corporal, habiendo un incremento en la talla hasta de 25 cm y cesa de crecer alrededor de los 21 años; en cuanto a la espermatouria ocurre uno o dos años después de haber iniciado el incremento en el volumen de los testículos.

CAMBIOS EN LA COMPOSICIÓN CORPORAL

Los esteroides gonadales, la GH y los IGF juegan cada uno un papel muy importante en el acúmulo del contenido mineral en los huesos, así como en la masa muscular y el depósito de grasa corporal en esta edad. En cuanto al «estirón puberal», éste marca el inicio de la pubertad, lo que es un evento exclusivo que ocurre en los primates por la secreción en la hormona del crecimiento y éste incremento se debe, en parte, a la acción estimulante de los esteroides gonadales.¹⁰ En lo que atañe a la mineralización de la matriz ósea, juegan también un papel importante: la vitamina D, la paratohormona (PTH) y la calcitonina, así como también —en menor estímulo— actúan los estrógenos, los glucocorticoides, la IGF, la insulina y las hormonas tiroideas.

Es por todo esto que la pubertad se puede ver modificada por varios factores: como su condición étnica, su alimentación, y no sólo el inicio de la pubertad, sino desde la etapa prenatal y los primeros meses de vida.¹¹

VARIANTES NORMALES DE LA PUBERTAD¹

Pubarquia prematura: Se caracteriza por la aparición de vello en el pubis antes de los ocho años en la niña y a los nueve años en el niño, debido al incremento de la producción de andrógenos suprarrenales y se puede acompañar de vello axilar, piel grasosa, acné discreto e incremento del olor corporal, también suele observarse una aceleración del ritmo de crecimiento y de la maduración ósea sin efectos negativos sobre el inicio de la pubertad ni de la talla final.

Telarquia prematura: Es el desarrollo mamario de las niñas antes de los ocho años de edad, sin haber otros signos de maduración sexual, puede ser unilateral o bilateral, benigna, fluctuante y autolimitada.

Menarquía prematura: Es el sangrado vaginal periódico en niñas de uno a nueve años de edad, sin haber otros signos de desarrollo sexual secundario, después se presenta una pubertad normal y con menstruación normal.

Pubertad adelantada: Es cuando el proceso fisiológico puberal se inicia sólo unos meses antes de la edad cronológica: de ocho años en las niñas y de nueve años en los niños.

Ginecomastia puberal: Es el crecimiento glandular unilateral o bilateral en varones y ocurre de 50% a 70% de éstos, principalmente en los estadios III y IV de Tanner.

Pubertad retrasada: Es aquella condición en la que no se inicia el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios antes de la edad cronológica de 13 años en la mujer y de 14 años en el varón; es necesario diferenciar ésta del infantilismo sexual, que es la persistencia indefinida de los caracteres sexuales infantiles, lo que puede deberse a un fallo a nivel central (hipogonadismo hipogonadotrópico) o a nivel de la gónada (hipergonadismo hipergonadotrópico).

Pubertad precoz: Se define como la aparición de los caracteres sexuales secundarios antes de los ocho años en las niñas y de los nueve años en los niños.

Se estima actualmente que la incidencia de la pubertad precoz es de 1:5,000-1:10,000 niños, siendo más frecuente en el sexo femenino; aunque, en los últimos años, se ha cuestionado la edad de corte para su diagnóstico y la necesidad de ofrecer un tratamiento, dado los múltiples factores que pueden modificar su aparición. El aumento de esteroides sexuales puede ser consecuencia de una activación precoz del eje hipotálamo-hipófisis-gónada (HHG). En el caso de la *pubertad precoz central*; al contrario, en el caso de la *pubertad precoz periférica*, puede producirse en ausencia de esta activación y como consecuencia de la

administración exógena o de la producción endógena de esteroides sexuales; en algunos casos, la exposición prolongada a dichos esteroides sexuales puede, por impregnación del hipotálamo, causar la maduración del eje HHG y el desarrollo secundario de una pubertad precoz central, en cuyo caso es nombrada *pubertad precoz mixta* (Cuadro I).

El número de jóvenes con pubertad precoz central y de causa idiopática oscila entre el 58 y 96%, y va en aumento, por eso la importancia de conocer los mecanismos centrales y de control al inicio de la pubertad.

CONTROL NEUROENDOCRINOLÓGICO DE LA PUBERTAD

El inicio de la pubertad tiene una estrecha relación con el cerebro, y en particular con los núcleos del hipotálamo, lo que da lugar al incremento en la liberación de esteroides sexuales por las gónadas, retroalimentando al sistema nervioso central, produciendo cambios característicos de la pubertad, tanto somáticos como de comportamiento, originados en el eje hipotálamo-hipófisis-gónada (HHG).

Cabe mencionar que el eje HHG está activo durante la vida fetal y durante la infancia temprana, pero se inactiva

Cuadro I. Clasificación de la pubertad precoz, según fisiopatología.¹

| Primaria | <ul style="list-style-type: none"> Esporádica Familiar Tras adopción (procedentes de países en vías de desarrollo) |
|------------|--|
| Secundaria | <ul style="list-style-type: none"> Alteraciones del SNC <ul style="list-style-type: none"> • Anomalías congénitas <ul style="list-style-type: none"> Hidrocefalia Mielomeningocele Defectos del desarrollo del cerebro medio • Tumores <ul style="list-style-type: none"> Hematoma hipotalámico Craneofaringioma Otros • Lesiones quísticas <ul style="list-style-type: none"> Quiste aracnoideo, glial o pineal Quiste hidatídico • Infecciones <ul style="list-style-type: none"> Meningitis, encefalitis y abscesos • Irradiación craneal • Lesiones vasculares Asociada a cuadros sindrómicos <ul style="list-style-type: none"> • Neurofibromatosis tipo I • Síndrome de Russel-Silver • Síndrome de Williams • Síndrome de Cohen Función gonadal autónoma <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de McCune Albright (gen Gxa) • Testotoxicosis (gen receptor de LH) • Quistes ováricos Tumores gonadales <ul style="list-style-type: none"> • Ovario <ul style="list-style-type: none"> Células de la granulosa Células de la teca Celularidad mixta • Testículo <ul style="list-style-type: none"> Células de Leyding Células de Sertoli Otros (restos adrenales, etc.) Exposición o ingesta de esteroides sexuales externos <ul style="list-style-type: none"> • Tumores secretores de gonadotropina coriónica humana • Hepatoblastoma • Pinealoma • Coriocarcinoma • Teratoma Patología suprarrenal <ul style="list-style-type: none"> • Hiperplasia suprarrenal congénita • Corticosuprarrenaloma (adenoma o carcinoma) Hipotiroidismo primario severo (síndrome de van Wyk-Grumbach) |

hasta la pubertad; son dos los mecanismos que intervienen en esta «pausa juvenil»: el primero es la retroalimentación negativa que depende de los esteroides gonadales y la segunda es la inhibición intrínseca del sistema nervioso central. Estudios en primates indican que el ácido gamma-aminobutírico (GABA) y neuropéptido Y (NPY) ejercen una acción inhibitoria durante esta etapa.¹²

El llamado paradigma de Pittsburgh menciona que el inicio de la pubertad está dado por un proceso de remodelación hipotalámica, independientemente de la función gonadal. Este mecanismo neurobiológico influye tanto en el comportamiento como en otros aspectos de la función cerebral, lo que podría explicar la asociación entre el tiempo del inicio de la pubertad con trastornos como: anorexia, epilepsia y esquizofrenia.¹³

EL GENERADOR DEL PULSO GNRH

El centro generador de pulso de la hormona liberadora de gonadotropina, conocido como GnRH, se localiza en el hipotálamo y es un conjunto de neuronas peptidérgicas que son las expresan el gen GnRH y forman una red con otras neuronas, así como la glía que lo rodea; es esta red la que se piensa que actúa como «reloj regulador» y es el responsable del inicio de la pubertad.¹⁴

En las neuronas GnRH hay dos tipos de transmisión aferente, ya que por un lado están las neuronas estimuladoras que secretan aminoácidos excitatorios y el péptido «Kiss», y por el otro están las aferencias inhibitorias de neuronas GABAérgicas, así como las liberadoras de péptidos opioides.

Kisspeptinas (Kp): Son una familia de neuropéptidos codificadas por el gen Kiss I que derivan de una proteína precursora de 145 aminoácidos, lo que une un receptor acoplado a la proteína G llamado GPR54 o Kiss IR. Las Kp son activadores potentes de la secreción de GnRH a nivel del hipotálamo y también pueden actuar directamente en la adenohipófisis estimulando la liberación de LH, y en menor medida de FSH;¹⁵ éstas se localizan en el hipotálamo, principalmente en el núcleo arcuato (Arc) y en el área periventricular anteroventral (AVPV), aunque también se han encontrado en áreas adyacentes como el núcleo preóptico periventricular, la amígdala media y la estria terminal.^{16,17}

Se sabe que las mutaciones y deleciones del Kiss IR dan lugar a hipogonadismo hipogonadotrópico, una mutación activadora puede dar lugar a la aparición de pubertad precoz y los estados inflamatorios disminuyen la respuesta del eje y por lo tanto su activación;¹⁸ por otra parte, una característica de las poblaciones neuronales Kiss I es su dimorfismo sexual, ya que en estudios con

roedores se ha observado que las hembras tienen mayor número de estas neuronas, que los machos.

Neurokinina B: Es un miembro de la familia de las taquininas. Está caracterizada por una secuencia carboxy-terminal, y es codificada por el gen TAC3 y se une al NK3R, el que es codificado por el gen TAC3R.

Dynorfina A: Ésta actúa mediante la vía de los genes TAC3, secreción pulsátil de GnRH; sin embargo aún no se conoce con claridad su mecanismo de acción.

Después de conocer que las neuronas no sólo expresan receptores para Kp, sino que a su vez pueden expresar receptores para NKB y Dyn, la denominación de estos grupos neuronales es hoy día conocido como de las **neuronas NKDy**.

Es de esta manera, que un nuevo modelo ha propuesto que el pulso de secreción de Kp se inicia mediante una onda activadora de NKB a través del Arc; posteriormente, la activación de NK3R inicia el proceso de secreción de Kp y Dyn; así, Kp es llevada al GPR54 en las terminales de las neuronas GnRH para iniciar la secreción pulsátil de GnRH a la eminencia media y al mismo tiempo la Dyn es activada en neuronas intermedias (aún no identificadas), lo que da lugar a una retroalimentación negativa a las neuronas Kiss I mediante señales inhibitorias que dependen del acoplamiento de proteínas G_i/G_o y que eventualmente impiden la secreción de Kp y también de NKB.¹⁹

Al inicio de la pubertad hay un aumento en el «tono» de glutamato y disminución de la secreción de GABA, lo que se acompaña de una disminución del «tono inhibitor» de los péptidos opioides en las neuronas GnRH, actuando como control homeostático adicional dentro de la cascada de eventos que conducen al aumento puberal de la secreción de GnRH. Antes del pico de este incremento, las células ependimarias tienen cambios morfológicos que permiten establecer un contacto directo entre las terminales nerviosas y el endotelio (*Figura 1*).²⁰

Hormonas hipofisiarias: En la mujer, la FSH tiene como función mantener las células de la teca y estimular la selección y maduración del folículo; en el hombre, esta hormona estimula a las células de Sertoli, promoviendo la espermatogénesis, y de igual manera la LH en la mujer estimula las células de la teca para la producción de andrógenos, incluyendo la testosterona, androstenediona y la dehidroepiandrosterona, en tanto que en el hombre estimula las células de Leydig produciendo testosterona.

Esteroides sexuales: Los mecanismos de retroalimentación se encuentran regulados por el receptor de estrógenos (RE), los que se encuentran en las neuronas Kiss del Arc y en AVPV. A este nivel, la importancia

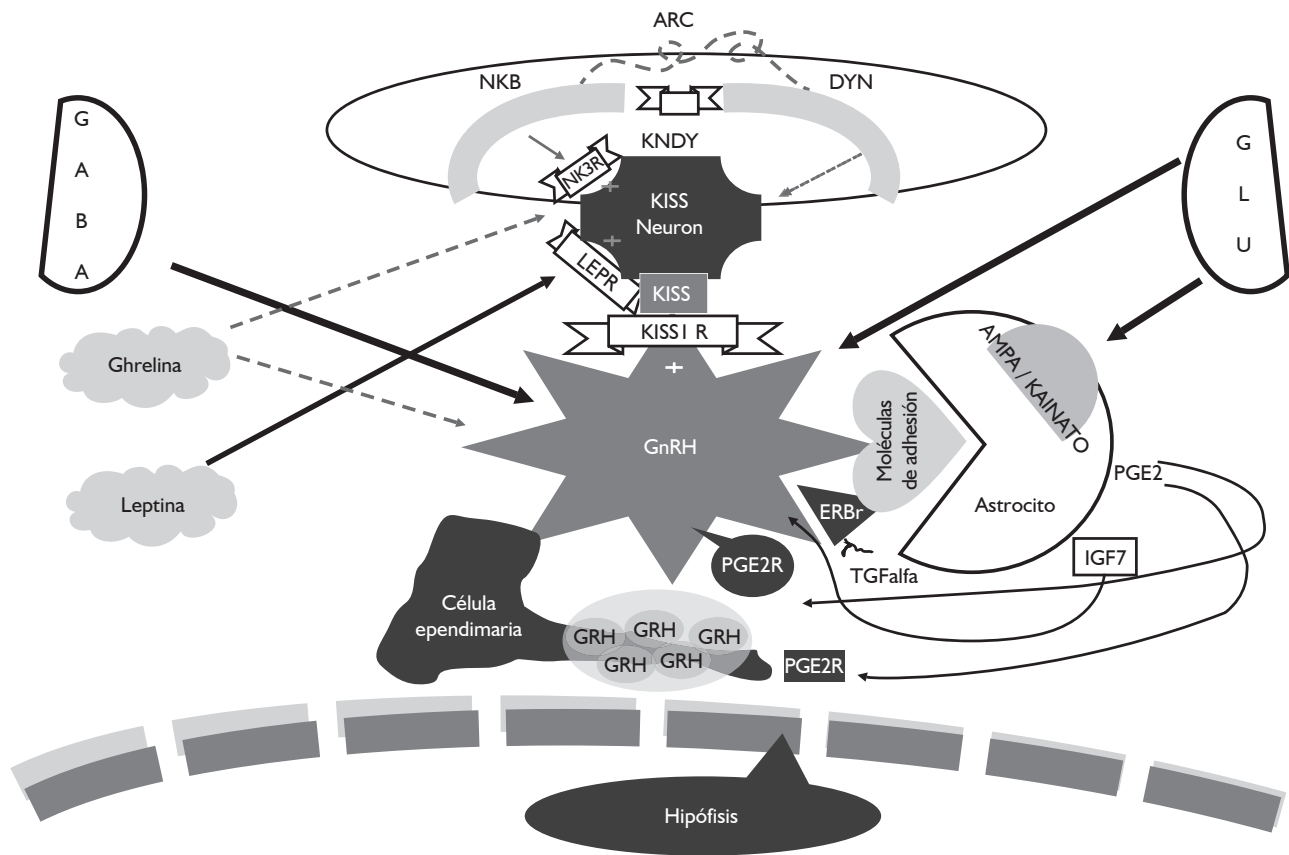


Figura 1. Resumen de los mecanismos neuroendocrinológicos de la pubertad (realizado por los autores).

de los RE radica en que: 1) los estrógenos regulan la alta expresión de Kiss I en el AVPV vía RE; 2) casi todas las neuronas Kiss I del AVPV expresan RE, y 3) hay una activación evidenciada por la expresión de c-fos en el periodo preovulatorio y durante el pico de LH.

OTROS PÉPTIDOS PERIFÉRICOS

Leptina: El control de la leptina al inicio de la pubertad se da por varios factores: el primero de éstos que salta a la vista es el control generado por la disponibilidad de energía; su concentración en la sangre tiene una relación estrecha con el cúmulo de grasa depositada en niños, adolescentes y adultos²¹ y éste disminuye en la privación de alimentos, volviendo a su concentración normal cuando la dieta es adecuada.

El descubrimiento de leptina y su acción sobre el hipotálamo (como indicador del estado nutricional) permitió conocer y entender mejor el papel del sobrepeso dentro de los trastornos de pubertad adelantada, así como también en la disminución de la edad promedio del inicio de la pubertad en los países de primer mundo.²²

Se sabe también que la leptina, mediante la estimulación de los receptores de la óxido nítrico sintasa, ejerce una acción directa sobre las células de la adenohipófisis, tanto en la producción y liberación de LH y FSH y tiene una acción inhibitoria sobre el NPY «desbloqueando» la acción de las neuronas liberadoras de GnRH. Finalmente, cabe mencionar que también tiene un efecto periférico, actuando directamente sobre las gónadas, mediante la inhibición de la secreción de testosterona.²³

Ghrelina: Este péptido es producido por las células oxínticas del tracto digestivo, cuyos receptores se encuentran en el hipotálamo, especialmente en las neuronas del núcleo arcuato y en las secretoras de NPY, las que también están —en una proporción importante— en las neuronas productoras de proopiomelanocortina. Su acción sobre el eje HHG se explica de la manera siguiente: 1) Por estimulación de NPY (y por tanto, la inhibición del pulso de GnRH). 2) Por interacción sobre el sistema opioide. 3) La estimulación de la hormona liberadora de corticotropinas (CRH). 4) Por la estimulación de la secreción de prolactina.

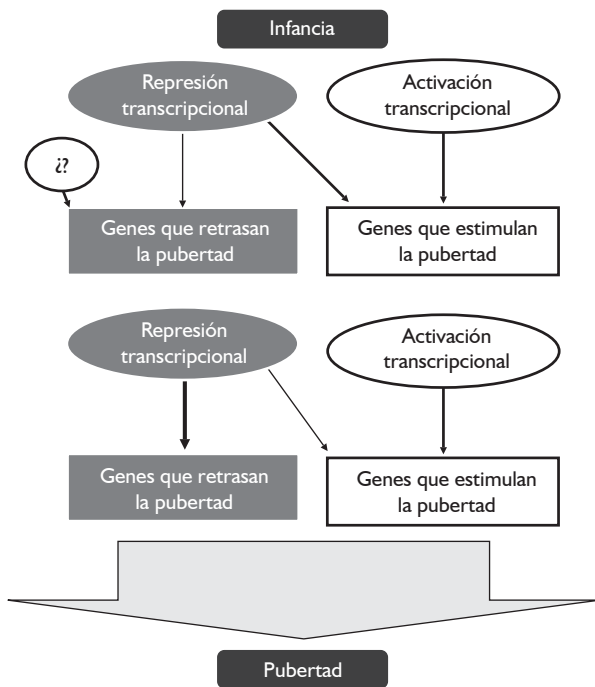


Figura 2. Control transcripcional de la pubertad.

Aunado a esto, también se ha descrito la participación de la vía mTOR (*mammalian target of rapamycin*, por sus siglas en inglés) y *Crtc1* (del inglés: *Creb1-regulated transcription coactivator-1*) como intermediarios entre la acción de la leptina y las neuronas generadoras de Kp.^{24,25}

CONTROL TRANSCRIPCIONAL DE LA PUBERTAD

En cuanto a los mecanismos moleculares que permiten la coordinación de los factores mencionados, son aún desconocidos con precisión, pero se trata, al parecer, de la participación de genes relacionados funcionalmente y organizados de manera jerárquica (Figura 2).²⁶

Como conclusión, el inicio de la pubertad es una compleja etapa en que participan distintos factores de regulación, por lo que ha sido hasta hace poco tiempo que se empezaron a comprender estos mecanismos, es por eso por lo que se han podido dilucidar gran parte de los mecanismos fisiopatológicos que intervienen en el inicio de la pubertad.

Es por esta razón que durante el desarrollo anatómico-fisiológico de los jóvenes es posible saber cuándo la pubertad normal sigue un curso normal, con variantes particulares, así como también cuando los mecanismos que intervienen en esta etapa pueden dar lugar a distorsiones en su evolución. Es también deseable

seguir cautelosamente los cambios en el crecimiento y desarrollo de los jóvenes en esta etapa, considerando siempre su individualidad.

Por todo esto, los jóvenes que cursan por esta etapa deben ser valorados por el pediatra de manera integral, lo que implica un abordaje completo y cabal, siguiendo su historia clínica y haciendo una exploración exhaustiva, entendiendo su evolución somática y desarrollo psicosocial desde el punto de vista neuroendocrinológico para reconocer tempranamente cualquier distorsión. Finalmente, es siempre conveniente recordar esta difícil etapa en el crecimiento y desarrollo de los seres humanos, que representa un reto para quien actúa como pediatra y puericultor.

Referencias

- Muñoz Calvo MT. Pubertad normal y sus variantes. *Pediatr Integral*. 2007; 6(6): 505-14.
- Visser HK. Some physiological and clinical aspects of puberty. *Archives of disease in childhood* [Internet]. 1973 [cited: 2013, Feb 27]; 48(3): 169-82.
- Hughes I, Kumaran M. A wider perspective on puberty. *Molecular and Cellular Endocrinology* [Internet]. 2006 [cited: 2012, Dec 14]; 254-255: 1-7.
- Navarro VM, Castellano JM, Tena-sempere YM; System K-GPR. Nuevas señales en pubertad: sistema KiSS-1/GPR54. *Endocrinología y Nutrición* 2007; 54(6): 299-306.
- Tershakovec AM, Kuppler KM, Zemel B, Stallings VA. Age, sex, ethnicity, body composition, and resting energy expenditure of obese African American and white children and adolescents. *The American Journal of Clinical Nutrition* [Internet]. 2002 [cited: 2013, Mar 26]; 75(5): 867-71.
- Langeveld M, Ghauharali KJM, Sauerwein HP, Ackermans MT, Groener JEM, Hollak CEM et al. Type I Gaucher disease, a glycosphingolipid storage disorder, is associated with insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 2008 [cited: 2012, Nov 19]; 93(3): 845-51.
- Papadimitriou A, Nicolaidou P, Fretzayas A, Chrousos GP. Clinical review: Constitutional advancement of growth, aka early growth acceleration, predicts early puberty and childhood obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 2010 [cited: 2012, Nov 12]; 95(10): 4535-41.
- Ojeda SR, Dubay C, Lomniczi A, Kaidar G, Matagne V, Sandau US et al. Gene networks and the neuroendocrine regulation of puberty. *Molecular and Cellular Endocrinology* [Internet]. 2010 [cited: 2012, Nov 16]; 324(1-2): 3-11.
- Beller FK, Borsos A, Kieback D, Csoknyay J, Lampe L. Sexual development: development of secondary sex characteristics—Tanner stages 25 years later [Article in German]. *Zentralblatt für Gynäkologie* [Internet]. 1991 [cited: 2013, Feb 27]; 113(9): 499-509.
- Wehkalampi K, Hovi P, Dunkel L, Strang-Karlsson S, Järvenpää A-L, Eriksson JG et al. Advanced pubertal growth spurt in subjects born preterm: the Helsinki study of very low birth weight adults. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 2011 [cited: 2012, Dec 14]; 96(2): 525-33.
- Castellano JM, Bentsen AH, Sánchez-Garrido M a, Ruiz-Pino F, Romero M, Garcia-Galiano D et al. Early metabolic programming of puberty onset: impact of changes in postnatal feeding and rearing conditions on the timing of puberty and develop-

- ment of the hypothalamic kisspeptin system. *Endocrinology* [Internet]. 2011 [cited: 2013, May 30]; 152(9): 3396-408.
12. Hall CM. Applied physiology : the control of puberty. *Current Paediatrics*. 2003; 5839: 371-5.
 13. Plant TM, Shahab M. Neuroendocrine mechanisms that delay and initiate puberty in higher primates. *Physiology & Behavior* [Internet]. 2002; 77(4-5): 717-22.
 14. Plant TM. The role of KiSS-1 in the regulation of puberty in higher primates. *European Journal of Endocrinology/European Federation of Endocrine Societies* [Internet]. 2006 [cited: 2012 Dec 20]; 155 Suppl S11-6.
 15. Roa J, Navarro VM, Tena-Sempere M. Kisspeptins in reproductive biology: consensus knowledge and recent developments. *Biology of Reproduction* [Internet]. 2011 [cited: 2013, Jan 13]; 85(4): 650-60.
 16. Lehman MN, Merkle CM, Coolen LM, Goodman RL. Anatomy of the kisspeptin neural network in mammals. *Brain Research* [Internet]. 2010 [cited: 2013, Jan 3]; 1364: 90-102.
 17. Oakley AE, Clifton DK, Steiner RA. Kisspeptin signaling in the brain. *Endocrine Reviews* [Internet]. 2009 [cited: 2012, Nov 4]; 30(6): 713-43.
 18. Castellano JM, Bentsen a H, Romero M, Pineda R, Ruiz-Pino F, Garcia-Galiano D et al. Acute inflammation reduces kisspeptin immunoreactivity at the arcuate nucleus and decreases responsiveness to kisspeptin independently of its anorectic effects. *Am J Physiol Endocrinol Metab* [Internet]. 2010 [cited: 2013, Jun 22]; 299(1): E54-61.
 19. Navarro VM. New insights into the control of pulsatile GnRH release: the role of Kiss1/neurokinin B neurons. *Frontiers in Endocrinology* [Internet]. 2012 [cited: 2012, Nov 30]; 3: 48.
 20. Ruiz Mejia-Alba F, Mockus-Sivickas I. Conceptos actuales sobre mecanismos reguladores de la pubertad. *Revista de la Facultad de Medicina*. 2012; 60(1): 50-9.
 21. Elias CF. Leptin action in pubertal development: recent advances and unanswered questions. Trends in endocrinology and metabolism. *Trends Endocrinol Metab* [Internet]. 2012 [cited: 2012, Nov 15]; 23(1): 9-15.
 22. Burt Solorzano CM, McCartney CR. Obesity and the pubertal transition in girls and boys. *Reproduction (Cambridge, England)* [Internet]. 2010 [cited: 2012, Nov 22]; 140(3): 399-410.
 23. Martos-Moreno G, Chowen J, Argente J. Metabolic signals in human puberty: effects of over and undernutrition. *Molecular and Cellular Endocrinology* [Internet]. 2010 Aug 5 [cited: 2013, Jun 22]; 324(1-2): 70-81.
 24. Castellano JM, Navarro VM, Fernández-Fernández R, Nogueiras R, Tovar S, Roa J et al. Changes in hypothalamic KiSS-1 system and restoration of pubertal activation of the reproductive axis by kisspeptin in undernutrition. *Endocrinology* [Internet]. 2005 [cited: 2013, Jan 13]; 146(9): 3917-25.
 25. Roa J, García-Galiano D, Castellano JM, Gaytan F, Pinilla L, Tena-Sempere M. Metabolic control of puberty onset: new players, new mechanisms. *Molecular and Cellular Endocrinology* [Internet]. 2010 Aug 5 [cited: 2012 Nov 8]; 324(1-2): 87-94.
 26. Ojeda SR, Lomniczi A, Loche A, Matagne V, Kaidar G, Sandau US et al. The transcriptional control of female puberty. *Brain Research* [Internet]. 2010 [cited: 2013, Jan 8]; 1364: 164-74.

Correspondencia:
Diana Luz Juárez Flores
Consultorio 804-B
Homero núm. 1804,
Col. Polanco, 11570, México, D.F.
Teléfono celular: 55 2755 3343
E-mail: diana_juarez@hotmail.com