

## DIFERENCIACIÓN SEXUAL

La diferenciación sexual es el proceso por el cual el **embrión desarrolla sus órganos genitales**. Este proceso de diferenciación, en sentido masculino o femenino, tiene lugar durante la vida embrionaria y fetal e involucra una cadena de eventos **moleculares, hormonales y no hormonales** que se inician en el momento mismo de la formación del cigoto y se prolonga hasta etapas avanzadas de la vida intrauterina.

De forma cronológica y general, la diferenciación sexual se produce según esta secuencia específica: en primer lugar se establece el **sexo genético o cromosómico**. Después, el sexo cromosómico controla la **diferenciación de las gónadas**, las cuales determinan el medio **hormonal embrionario y con ello la diferenciación de los sistemas de conductos internos y la formación de los genitales externos**

Por tanto, el proceso de diferenciación implica la existencia de varios factores:

- **Sexo cromosómico:** La información sobre las características sexuales del nuevo individuo está contenida en los gonosomas o cromosomas sexuales, (normalmente XX y XY). Los ovocitos presentan siempre un gonosoma X, pero los espermatozoides pueden presentar tanto el gonosoma X como el gonosoma Y. Cuando ambos gametos se unen durante el proceso de la fecundación, según qué gonosoma contenga el espermatozoide que fecunde al ovocito, se obtendrá un individuo femenino o masculino.

### Genes implicados:

- ✓ **El gen SRY** es el responsable de la diferenciación gonadal en sentido masculino, a un testículo. En las mujeres, al carecer de cromosoma Y, y por tanto de la región SRY, se diferencia en sentido femenino. Esta en el brazo corto del cromosoma Y.

Aunque el gen SRY es el principal gen implicado en la diferenciación sexual masculina, existen muchos en otros cromosomas que son importantes porque asocian algunas características que hacen sospechar el diagnóstico clínicamente, sin embargo son muchos más los que participan en este proceso.

- ✓ **DAX-1:** sus mutaciones producen hipoplasia suprarrenal precoz con hipogonadismo hipogonadotrópico. La sobreexpresión de este gen inhibiría el SRY.
- ✓ **SOX 9:** Sus mutaciones producen reversión sexual en el XY y displasia campomélica.

- ✓ **SF-1** (steroidogenic factor 1): De expresión en suprarrenales, cresta genital, hipófisis e hipotálamo. Las mutaciones producen insuficiencia suprarrenal y reversión sexual en los XY.
- ✓ **WT1**: Las mutaciones asocian disgenesias gonádicas XY, a tumor de Wilms y a alteraciones renales.

En el tumor de Wilms, por la presencia de los andrógenos, estos producen manifestaciones de hirsutismo, hipertrichosis, HTA, taquicardia, obesidad, trastornos del desarrollo puberal (como ginecomastia), que son hallazgos similares a un síndrome de Cushing. Por tanto, cuando se encuentran estos signos y síntomas, se debe sospechar un síndrome de Cushing, pero en caso de no tener el antecedente de consumo de corticoides, se debe pensar en un tumor suprarrenal.

- ✓ **Wnt4**: Es posiblemente responsable en cierta forma de la diferenciación ovárica. En caso de que se mute, la mujer tiene signos de virilización, como cliteromegalia, labios mayores con piel gruesa, corrugada, etc.

- **Sexo gonadal**: En el embrión humano, el desarrollo de las gónadas comienza durante la 5ª semana de vida intrauterina por interacción de dos estructuras: la cresta genital y las células germinales o gonocitos. El esbozo de la gónada se inicia por modificaciones en el epitelio celómico interno. Se produce un engrosamiento del mismo en una región bilateral y simétrica que abarca longitudinalmente desde la mitad caudal de la futura región torácica, hasta la región sacra, formando la cresta gonadal o genital. De toda la cresta gonadal, solo la zona central dará lugar a la gónada.

A continuación, un grupo de células prolifera desde el epitelio hacia el interior mesénquimal, dando lugar a los cordones germinales. Las células germinales o gonocitos migran desde la vesícula vitelina, a través del mesenterio posterior, hasta alcanzar la cresta genital. Y aunque las células germinales no inducen el desarrollo gonadal, en caso de no producirse esta migración no se producirá el desarrollo gonadal. Esta migración celular permite la llegada de los gonocitos al aparato genital, pero también al mediastino, glándula pineal, etc. Normalmente en estas localizaciones desaparecen posteriormente, pero en ocasiones permanecen y dan lugar a tumores (teratomas).

A las 6 semanas de gestación (4 postovulación), el embrión se encuentra en un estado bipotencial: las gónadas permanecen indiferenciadas, pero capaces de desarrollarse en uno u otro sentido. Están compuestas de células germinales, epitelio especial (se diferenciará en células de la granulosa o de Sertoli),

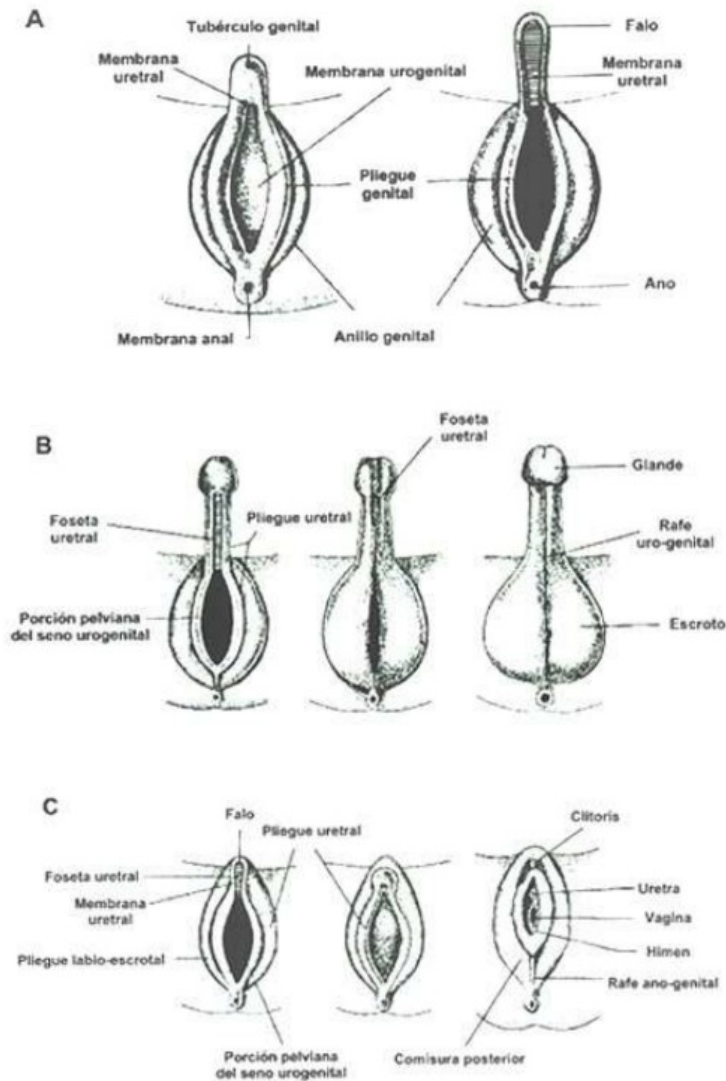
mesénquima (células de la teca o de Leydig). Los conductos de Wolff y Müller y los genitales externos, aún indiferenciados.

Este desarrollo gonadal viene determinado principalmente por la presencia de una región determinante sexual en el gen Y, conocida como región SRY, que dirige la diferenciación gonadal. En ausencia de SRY hay diferenciación sexual femenina, aunque para que sea completa se necesitan señales moleculares adicionales

- **Sexo fenotípico:** Se refiere a la diferenciación del sistema de conductos internos y de los genitales externos de la persona y se inicia hacia la semana 7 de gestación. Según el sexo cromosómico y gonadal que haya desarrollado el embrión, el proceso se produce en uno u otro sentido. Un embrión XY, hacia la séptima semana de gestación, tendrá un testículo en formación que empezará a producir hormona antimülleriana (MAH) en la octava semana a partir de las células de Sertoli. La MAH hará que involucionen los conductos de Müller, impidiendo así el desarrollo de las estructuras femeninas. Más adelante las células de Leydig producirán testosterona. Esta hormona se encargará de desarrollar los conductos ***de Wolff, a partir del cual se formaran el epidídimo, el conducto deferente y las vesículas seminales.***

La enzima 5-alfa-reductasa es clave en este desarrollo masculino ya que al transformar la testosterona en dihidrotestosterona (DHT) producirá la masculinización de los genitales externos. La acción de la testosterona y de la DHT en el varón está limitada en tiempo y espacio. En tiempo porque la receptividad tisular solo está presente durante algunos días, y en espacio porque la acción de estas hormonas es autocrina y paracrina, es decir, que su efecto en el desarrollo o regresión de las vías genitales indiferenciadas es homolateral. Por tanto, las estructuras desarrolladas dependerán de la cercanía a su gónada

Por otro lado, un embrión XX, hacia el día 60 de gestación, tendrá unos ovarios en formación. Ante la ausencia de células de Sertoli no se producirá hormona antimülleriana y por tanto las estructuras derivadas del ***conducto de Müller darán lugar al útero, las trompas y el tercio superior de la vagina.*** Igualmente no habrá síntesis de testosterona ni DHT por lo que los genitales externos no se virilizarán, dando lugar a los genitales femeninos



- **Sexo adoptado, asignado o identificación sexual:** Se refiere al sexo social con el que un individuo se relaciona con otros. En ella intervienen no solo los factores anteriores, sino también estructuras cerebrales (sistema límbico/hipotálamo), circunstancias sociales y dinámicas familiares que resultarán en una identificación de género con un comportamiento típico del sexo y una dirección de interés erótico determinada. Esta identificación sexual puede ser distinta del sexo genético, del gonadal, o del fenotipo presente al nacimiento.

Actualmente en Colombia hay una resolución que estimula la inclusión en los casos de disforia de género. En el caso de países desarrollados como Holanda, estos esperan a que el niño tenga uso de razón para que elija el sexo que desea y para que este sea puesto en el registro de nacimiento.

Muller: Trompas, tercio inferior vagina.

## Trastornos de la diferenciación sexual.

### CASO CLÍNICO

Paciente de 6 meses de edad. Es traído a consulta por sus padres por el hecho de que consideran que su hijo tiene el pene muy pequeño. Se valora al paciente y se considera que sí tiene un pene pequeño para sus meses de vida (normalmente a los 6 meses debería tener un pene igual o mayor a 2 cm).

Al examen físico gonadal no se palpan testículos en la bolsa escrotal (tener en cuenta que solo existe una bolsa escrotal, la cual está dividida para los dos testículos) ni en el trayecto inguinal ni en el abdomen.

Teniendo en cuenta el caso clínico anterior, por los hallazgos de un micropene más la ausencia de testículos en bolsa escrotal se debe descartar en primer lugar una alteración de la diferenciación sexual.

Exámenes a solicitar:

1. En primer lugar se debe solicitar un cariotipo para detectar el sexo cromosómico.
2. En segundo lugar, se debe determinar el sexo gonadal. Esto se realiza a partir de la solicitud de una ecografía abdominal total. La ecografía se solicita con el fin de mirar si los testículos no están descendidos, si están en cavidad abdominal, e igualmente se revisa que no haya presencia de una hiperplasia suprarrenal (aunque no sería importante en este caso de un niño de 6 meses, porque si hubiera una hiperplasia suprarrenal, el paciente moriría a las 48 horas de vida, ya que se alteran las hormonas secretadas en las capas de la corteza, como los mineralocorticoides, que puede generar trastornos hidroelectrolíticos como hiponatremia e hiperkalemia, que llevan a la muerte del neonato, se dan pulsos de hidrocortisona y se saca adelante el niño).
3. También podemos determinar el sexo hormonal Solicitar FSH, LH, testosterona niveles de BHCG.

El cariotipo del paciente evidencia que tiene un sexo cromosómico masculino, XY, pero en la ecografía no se evidencian los testículos en cavidad abdominal. Por tanto, se solicitó RMN contrastada y tampoco se evidenció testículo.

Por tanto, se solicitaron las hormonas sexuales, las cuales claramente evidenciaron niveles de FSH y LH elevadas debido a la falta de testículos y por tanto de testosterona.

Igualmente, se pidieron niveles de BHCG, la cual estaba elevada 4 veces por encima del valor máximo.

Finalmente se llegó como conclusión del caso clínico que el niño nació con un defecto llamado anorquia congénita (ausencia de testículos). Esta condición puede ser explicada por:

- No expresión del SRY. Ó
- Falta de receptores para el SRY.

La anorquia congénita es una causa de pubertad retrasada, ya que genera un hipogonadismo hipergonadotrófico.

Este niño del caso clínico como no va a producir testosterona tendrá problemas en el desarrollo, no podrá tener erecciones, será infértil, no tendrá vello facial. Por tanto, es un niño que necesita una suplencia hormonal de testosterona.

## **FISIOLOGÍA DE LA ADOLESCENCIA**

Desarrollo puberal: Tránsito desde una situación de quiescencia gonadal a la adquisición de la plena capacidad reproductiva.

En la fisiología de la adolescencia se tendrá distintos sistemas del cuerpo humano actuando:

- Sistema endocrino: Coordina los elementos involucrados en el proceso del desarrollo puberal.
- SNC, actuando en sus ámbitos de control somático y estado psíquico. Recoge la información sobre el proceso de madurez corporal y activa el eje hipófisis gonadal a medida que el individuo alcanza las fases más avanzadas del desarrollo. Sin embargo, este mecanismo de control puede ser reversible, si llegado al caso se producen alteraciones psíquicas, somáticas o ambientales que puedan comprometer el proceso reproductivo, los mecanismos de neutralización se desencadenan de nuevo.

Por otro lado, es claro que la mejoría en las condiciones de vida y por tanto de nutrición, ha llevado a un avance progresivo en la aparición de la maduración puberal.

## ONTOGENIA DEL DESARROLLO PUBERAL

1. Desde etapas precoces de la vida intrauterina se puede detectar actividad del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico. Una vez constituida embriológicamente la adenohipófisis se inicia la secreción de gonadotrofinas que a lo largo del segundo trimestre de gestación pueden alcanzar en la sangre fetal concentraciones similares a las de la mujer menopáusica (gonadotrofinas elevadas y estradiol bajo)

La maduración del sistema hipotálamo hipofisario como unidad funcional tiene como consecuencia la capacidad de neutralización del estímulo hipotalámico por los esteroides circulantes que provienen tanto de la gónada fetal como de la placenta. En consecuencia los niveles de gonadotrofinas en el feto a término son muy bajos.

Aunque, en términos generales, la evolución es similar en ambos sexos, se observan diferencias en la dinámica de las dos gonadotrofinas, LH y FSH que son consecuencia de las distintas secreciones gonadales.

- Feto masculino: Aparecen los túbulos seminíferos que aumentan progresivamente en longitud adoptando una estructura helicoidal. La producción de testosterona por las células de Leydig, bajo el estímulo de la HCG (que no está bajo el control de los esteroides), es máximo hacia las 20 semanas.
  - Feto femenino: Resulta difícil diferenciar la secreción gonadal de la placentaria. El contenido hipofisario y la concentración de gonadotrofinas alcanzan su punto más elevado alrededor de la semana 24 de gestación: A partir de este momento se encuentran folículos de Graaf y estructuras atrésicas en los ovarios fetales.
2. Después del **parto**, y coincidiendo con la desaparición de la fuente placentaria, se observa en la recién nacida una disminución de los niveles de estradiol consecuencia de su desvinculación de la fuente placentaria. Las niñas pueden sangrar y esto es debido a todo el influjo hormonal. También pueden tener galactorrea y los niños podrían tener ginecomastia.
    - a. La testosterona en los niños está en niveles bajos.
  3. Al cabo de **unas semanas** empieza un incremento progresivo tanto de las gonadotrofinas como de los esteroides ováricos circulantes. Durante los **dos primeros años de vida**, en la niña, puede registrarse actividad del marcapasos hipotalámico, que se refleja en pulsos horarios de gonadotrofinas, especialmente FSH, e incrementos correspondientes del estradiol, sin que se alcancen fases avanzadas de desarrollo folicular.

4. En el curso del **tercer año** los valores de gonadotrofinas y esteroides descienden hasta niveles muy bajos. Los pulsos de gonadotrofinas, secundarios a los de GnRH (hormona que se produce en el núcleo arcuato del hipotálamo), son muy poco frecuentes y de baja intensidad. Esto ocurre, incluso mas precozmente en los varones en los que los valores de testosterona descienden ya en el primer año a pesar de que se mantienen niveles de gonadotrofinas relativamente elevados. Con ello se entra en lo que se ha denominado la "Pausa prepuberal". Durante este período la reserva hipofisaria está también disminuida ya que la respuesta al estímulo con GnRH es muy pobre.
5. A partir de los **8 años** se observa una reversión de este proceso. Los pulsos de LH circulantes, que reflejan la recuperación de la actividad pulsátil de las neuronas de GnRH del núcleo arcuato, reaparecen durante las etapas tardías del descanso nocturno. Como consecuencia de ello se reactiva la función gonadal y se registran concentraciones de esteroides ováricos elevadas durante las primeras horas de la mañana. Su amplitud y duración aumenta progresivamente hasta establecerse a lo largo de todo el día.

## REGULACIÓN DEL CONTROL HIPOTALÁMICO

En la regulación del control hipotalámico, se tiene durante la etapa prepuberal niveles bajos de gonadotrofinas debido a la alta sensibilidad de las células productoras de GnRH al freno de los esteroides ováricos. Sin embargo, también se ha demostrado que independiente de los esteroides y el feed back negativo, la actividad gonadotrópica se mantiene baja en la pausa prepuberal por la teoría del inhibidor intrínseco, según la cual el sistema generador de pulsos de GnRH en el núcleo arcuato estaría bloqueado por un factor inhibidor procedente del SNC a las células gonadotrofas (hasta los 8 años), en donde actuarían sustancias como:

- Opiáceos endógenos
- Melatonina: Uso prolongado de melatonina puede generar una pubertad tardía o retrasada.
- NPY→ Da hambre
- POMC (Proopiomelanocortina): Origen suprarrenal. Está relacionada con una patología denominada amenorrea hipotalámica, que es una condición patológica producida por 5 situaciones que aumentan de la POMC Proopiomelanocortina.
  - ✓ Estados de desnutrición crónica
  - ✓ Desnutrición: Anemia crónica
  - ✓ Anorexia o bulimia



- ✓ Estrés excesivo.
- ✓ Ejercicio excesivo: Niña que está en pleno estado de desarrollo puberal hace más de 22 horas de ejercicio semanales. Normal es 30-45 min diarios. Estos adolescentes que hacen ejercicio excesivo tienen predisposición a presentar la **tríada del atleta adolescente**:
  - **Trastornos Menstruales**: Oligomenorrea, Amenorrea hipotalámica Primaria, Amenorrea secundaria (\*\* embarazo como dx diferencial).
  - **Trastornos Óseos**: Osteopenia, Osteoporosis. Por reabsorción del calcio.
  - **Trastornos Conducta alimentaria**: Anorexia, Bulimia.

Se inhibe la producción de GnRh, por lo que no habrá liberación de FSH y LH, por lo que no se estimulan las estructuras ováricas y la mujer no menstrua.

Esta situación de bloqueo se mantiene hasta los 8 años de edad. En estos momentos la sensibilidad del sistema hipotálamo-hipofisario disminuye de forma progresiva, y se precisan cantidades cada vez mayores de esteroides periféricos para mantener frenada la secreción de gonadotrofinas

De los 6-8 años antes de activarse el eje gonadal se da la adrenarquia. Se cree que la zona reticular al engrosarse libera andrógenos suprarrenales: dehidroepiandrosterona y el sulfato de dehidroepiandrosterona, NO libera del eje.

**En las mujeres:** La obesidad puede generar resistencia a la insulina lo que conlleva a hirsutismo e hiperandrogenismo por aromatización de las grasas. Por eso es frecuente que el obeso tenga amenorrea NO CENTRAL.

**En los hombres:** Conversión de la grasa a nivel estrogénico → ginecomastia en niños obesos, es poco frecuente que esto lleve a pubertad precoz.

## GONADOSTATO

Sobre estas evidencias, Grumbach y Kaplan establecieron la teoría del gonadostato, según la cual el sistema regulador del marcapasos hipotalámico actuaría como un servomecanismo complejo, integrador de factores estimuladores y frenadores, que precisaría cantidades cada vez mayores de esteroides gonadales para contrabalancear

el desbloqueo que implicaría la información que llega desde la periferia sobre el estado madurativo y nutricional corporal

## MECANISMOS DE ACTIVACIÓN DEL GONADOSTATO

Bloquean hasta el inicio de la pubertad.

Aunque el momento de presentación del desarrollo puberal puede estar relacionado con numerosos factores como los antecedentes genético-familiares, la localización geográfica o los niveles socioeconómicos, es lógico suponer que todos estos elementos están mediados por un factor común. ***Son dos las hipótesis que explican la disminución progresiva de la inhibición intrínseca y el desbloqueo progresivo del gonadostato***

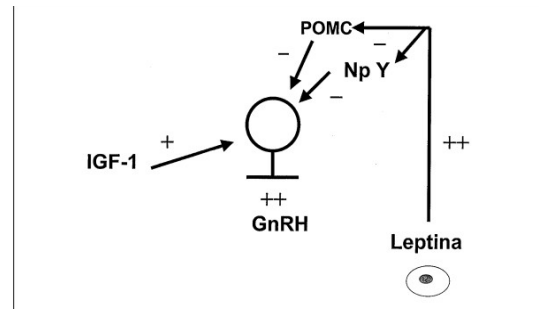


Figura 1.

- Una considera la existencia de un reloj biológico natural capaz de percibir el transcurso del tiempo y decidir el momento en el que desaparece el efecto neutralizador o se desencadena un efecto estimulante. Las evidencias más sugestivas se refieren a un posible control a través de la hipófisis. Esta glándula responde a los cambios cíclicos de luz y oscuridad y es la responsable de los períodos de fertilidad y quiescencia reproductiva en los llamados reproductores estacionales. Los tumores que destruyen la glándula pineal desbloquean la acción inhibitoria de la melatonina sobre las células secretoras de GnRH y provocan pubertad precoz.
- La otra se basa en la coherencia de que la actividad reproductiva tan sólo se inicia cuando se ha completado el crecimiento y desarrollo. Por tanto, un indicador metabólico informa al gonadostato cuando se ha alcanzado una etapa determinada de madurez.

Esta teoría, aunque es coherente con lo que se observa en diversas situaciones fisiológicas y patológicas ha tenido numerosos detractores. El argumento más sólido en su contra se basa en la aparición relativamente tardía de la menarquia dentro del desarrollo puberal. Por tanto, la adquisición de un peso adecuado sería sólo la consecuencia del incremento en la velocidad de crecimiento, que se habrá producido de forma previa y espontánea. En contra de esta objeción puede argumentarse que antes de la menarquia existe una activación del eje gonadal que, sin alcanzar los niveles estrogénicos necesarios para provocar la

descamación endometrial, influye decisivamente en los cambios fenotípicos y de la distribución de la grasa corporal.

Bien es cierto que algunos casos de retraso en el desarrollo puberal, como los ligados al ejercicio físico excesivo, no siempre se acompañan de reducción de la masa corporal y proporción baja de peso graso y con ello se debe admitir la existencia de otros factores frenadores del gonadostato. Estos actuarían probablemente por la vía del eje adrenal, básicamente a través de la secreción excesiva de propiomelanocortina, que se produce tanto en relación con el estrés como con el ejercicio físico.

**Activadores potenciales del gonadostato:** Más o menos a los 8 años dejan de expresarse los inhibidores intrínsecos y se expresan otro tipo de sustancias:

- **La leptina** es una proteína de 167 aminoácidos producida por los adipocitos que informa al cerebro del estado de los depósitos corporales de grasa, del gasto calórico y por tanto funciona como un sensor del balance energético. Su acción central mediada por péptidos entre los que destaca el neuropéptido Y, regulan la conducta alimenticia, el gasto de energía y según se ha visto recientemente la actividad reproductiva.

Los niveles de leptina aumentan transitoriamente antes de la pubertad tanto en el ratón como en los varones humanos y los niveles de leptina se encuentran bajos en los casos de amenorrea hipotalámica relacionada con el ejercicio físico y la anorexia nerviosa. Sin embargo, en el sexo femenino no se observan incrementos mantenidos de los niveles circulantes de leptina total durante la vida reproductiva.

La leptina circula ligada a una proteína de transporte. Estudios recientes han demostrado que los niveles de esta proteína son bajos durante el período neonatal para ascender durante la quiescencia prepuberal y descender de nuevo en relación con el estadio puberal. De ello se deduciría que el desencadenamiento de la actividad del eje gonadal estaría relacionado con un incremento en la biodisponibilidad de la leptina consecuencia de la disminución en la expresión de su receptor o proteína de transporte.

- **Neuropéptido Y:** es un estimulador potente del consumo alimenticio e inhibe la termogénesis a partir del tejido adiposo marrón

El neuropéptido Y influye en la liberación de GnRH. Se cree que los aumentos en la producción del neuropéptido Y inhiben las vías descendientes que estimulan a las neuronas productoras de GnRH.

Los niveles elevados de leptina disminuyen la expresión del NPY en el núcleo arcuato y en consecuencia desbloquean la inhibición de la liberación de GnRH. También se ha demostrado una acción inhibitoria sobre la POMC con lo que eliminaría el posible bloqueo ejercido por vía endorfinica.

- **IGF-1 (factor de crecimiento similar a insulina):** En el período prepuberal se observa un incremento de hasta 10 veces de los niveles de IGF-1 total, junto con un aumento de su proporción libre que llega hasta el 1%. Este factor de crecimiento influye positivamente sobre el eje gonadal. Por una parte estimula la secreción de GnRH por parte de las células del núcleo arcuato y al mismo tiempo potencia la liberación basal y la respuesta a la GnRH de la célula gonadotropa en cultivo

Probablemente la hipótesis más próxima a la realidad es la que integra los distintos factores mencionados. Durante la infancia el mecanismo de feed-back negativo estaría bloqueado por un conjunto de sustancias del sistema nervioso central, entre las que destacan los opiáceos y los neurotransmisores. El crecimiento estrictamente vegetativo conduce a un desarrollo progresivo que favorece la actividad episódica de varias hormonas hipofisarias, entre ellas la hormona de crecimiento, IGF-1, las gonadotrofinas y posiblemente la TSH. Con ello se entra en un proceso en espiral que facilita la redistribución de la masa corporal, el crecimiento estatural, el desarrollo fenotípico de los caracteres sexuales secundarios y finalmente la menarquia. En este estadio es donde podría encajar la acción de la leptina potenciando la liberación de GnRH y la secreción gonadotropa. Es posible que existan factores como el ejercicio excesivo, la restricción alimentaria o el estrés psíquico, capaces de bloquear este proceso madurativo por varias vías, mientras que situaciones como la obesidad mórbida no se acompañan de actividad menstrual, pero no por un bloqueo directo de la actividad hipotalámica sino por la acción aromatizadora periférica de la masa adiposa.

Disruptores endocrinos que afectan el eje hipotálamo hipófisis gonadal: Acetonas de los esmaltes. Olor a lavanda

## CRONOLOGÍA DE LA MADURACIÓN DEL EJE GONADAL

1. Aparición de pulsos nocturnos de LH
2. Las células gonadotropas incrementan progresivamente su grado de impregnación. Este proceso se autopotencia con la llegada de los esteroides ováricos. Los fenómenos de biosíntesis y activación se hacen más eficaces así que se progresa en el desarrollo folicular.

3. Los estrógenos que se sintetizan en esta etapa comportan proliferación endometrial y pérdidas irregulares por privación.
4. En etapas avanzadas, en ocasiones hasta dos años después de la primera pérdida menstrual, el sistema es lo bastante eficiente para producir el mecanismo de feed-back positivo y las primeras ovulaciones.

Cuando se libera la GnRh, esta dura 4 minutos en sangre periférica, son pulsos nocturnos, ella sale del hipotálamo y actúa sobre la hipófisis por el sistema porta hipotálamo hipófisis. La GnRh actúa en la adenohipófisis sobre las células gonadotrofas, que son las que liberan las gonadotrofinas (LH Y FSH). Es por este tiempo tan limitado de tan solo 4 minutos que no se solicita en los laboratorios la GnRh, sino solo la FSH y la LH cuando se sospecha un retraso del desarrollo puberal.

## ADRENARQUIA

Alrededor de los 6-8 años, dos años antes de que se active el eje hipofisogonadal, se detecta un incremento en los niveles circulantes de andrógenos de origen suprarrenal especialmente, deshidroepiandrosterona (DHEA) y su sulfato (DHEAS).

Histológicamente puede detectarse un cambio en la composición de la corteza suprarrenal, con un incremento progresivo de la importancia de la zona reticular y un aumento de la concentración de enzimas relacionadas con esteroidogénesis, en especial la 17-hidroxilasa y la 17-20-desmolasa. Estos niveles elevados se mantienen hasta prácticamente los 15 años de edad. La acción directa de estos andrógenos o de sus metabolitos periféricos más potentes (androstendiona y testosterona) provoca el desarrollo del olor apocrino, acné, y de vello axilar y pubiano, una de las primeras manifestaciones puberales. Este período se ha denominado adrenarquia.

En caso de que llegue una madre que consulta porque su hija huele a olor apocrino, entonces se debe revisar si hay botón mamario para evidenciar si ya inició el desarrollo puberal.

TTX al golpe de ala: leche de magnesio, medrono, hidrofugo rolón. Sales de aluminio se ha relacionado con Ca de mama.

## FUNCIÓN MENSTRUAL

El incremento en los estrógenos induce cambios en las características del aparato genital externo (desarrollo de los labios menores, plegamiento vaginal, etc.) y también interno (crecimiento uterino, cambio en la relación cuerpo/cuello siendo  $>1$ , eversión de la mucosa cervical). El endometrio inicia también su proceso proliferativo, pero sólo se manifiesta en forma de pérdida similar a la menstrual cuando la capa funcional alcanza un espesor suficiente para ser sensible a la privación hormonal. Esto se consigue habitualmente cuando se alcanzan niveles circulantes de **17-β-estradiol de alrededor de 50 pg/ml**. Las primeras pérdidas se producen por privación de

estrógenos y por ello son irregulares tanto en su duración como en su intensidad. Sólo cuando el desarrollo folicular alcanza etapas avanzadas, se producen estrógenos suficientes para activar el centro de feed-back positivo e inducir una elevación de LH; con ello se producen los primeros ciclos ovulatorios. El periodo peripuberal, al igual que el perimenopáusico, se caracteriza, pues, por la irregularidad en la duración de los intervalos intermenstruales.

El período entre la menarquia y la instauración de ciclos ovulatorios regulares puede variar entre meses y años, y no es infrecuente que se presenten las alteraciones menstruales hemorrágicas.

La discrepancia evidente entre el desarrollo fenotípico y estatural y la aparición de la menarquia debe hacer sospechar alguna dificultad local para la producción de la menstruación, y obliga a una cuidadosa exploración genital

### SECUENCIA DEL DESARROLLO EN NIÑAS

1. Telarquia: Aparición del botón mamario. Es el primer signo de desarrollo en las niñas, y puede ser unilateral por meses. Aparece aproximadamente a los 10,5 años (entre 9 y 10 años), en un rango entre los 8 y 13 años, e indica que la paciente presenta un Tanner 2
2. Pubarquia: Aparición del vello púbico
3. Menarquia: La primera menstruación. Se produce de 1,5 a 2 años después de la telarquia. Esta se da por la descamación del endometrio, pero inicialmente son menstruaciones irregulares, los ciclos son anovulatorios. En este momento la paciente presenta un Tanner 4.
4. Velocidad de crecimiento:
  - ✓ Puede ser antes de la aparición del botón mamario
  - ✓ La máxima velocidad es antes de la menarquia
  - ✓ Ganancia total en talla en pubertad: 22-25 cm.

Se debe tener en cuenta los cambios hormonales que se dan tanto a nivel del ovario como del endometrio:

- Ovario: Se producen en mayor cantidad las gonadotrofinas a nivel de la hipófisis para realizar su función a nivel ovárico:
  - ✓ LH: Estimula la ovulación
  - ✓ FSH: Estimula los folículos ováricos para que proliferen y den lugar al folículo dominante o de Graff
- Endometrio:

- ✓ FSH: Permite que se aumenten los estrógenos para que el endometrio empiece a proliferar
- ✓ LH: Permite que se aumente la progesterona para que de paso a un epitelio secretor durante el ciclo menstrual.

### SECUENCIA DEL DESARROLLO EN NIÑOS:

Se puede dividir en 4 etapas:

1. Aumenta tamaño testicular (4 ml se dice que empezó el desarrollo)
  - Por proliferación de tubos seminíferos.
  - Simétrico.
2. Crecimiento peneano y vello púbico.
3. Vello axilar. (2 años después del crecimiento peneano y del vello)
4. Vello facial: Se da en etapas tardías.
  - Después cambia la voz y aparición de acné.
  - Paralelo: crecimiento próstata y vesículas seminales.

Se debe tener en cuenta los cambios hormonales que se dan a nivel del testículo:

- FSH: Estimula a las células de Sertoli para la espermatogénesis. Esta espermatogénesis se da en etapas más tardías del desarrollo, empieza a aparecer espermatozoides en la orina más o menos en el Tanner 3, y la primera eyaculación en el adolescente se da más o menos en el Tanner 4.
- LH: Estimula a las células de Leydig para la producción de testosterona (viriliza)

### ONTOGENIA

❖ SEXO MASC: SEMANA 20 - BHCG. CELS LEYDIG PRODUCCION TESTOSTERONA

❖ SEXO FEMENINO: SEMANA 24 - Pico más elevado Concentración de Gonadotrofinas (LH y FSH) / se encuentran folículos de Graaf y estructuras atresias en los ovarios fetales.

Nacimiento – 2 años

SEXO FEMENINO:

- Disminuye Estradiol por interrupción estímulo placentario
- Semanas después de nacer: Feed back positivo eje Hipotálamo – Hipófisis: Aumenta FSH y LH
- Durante los 2 primeros años: Estimulo Diurno de FSH y aumento del Estradiol

SEXO MASCULINO

- Primer año: Disminuye Testosterona
- Niveles elevados de FSH y LH

2 – 8 AÑOS

PAUSA PREPUBERAL:

Acción INHIBIDORES INTRINSECOS: Disminuyen GnRH / Disminuyen LH y FSH

Son:

1. Proopiomelanocortina
2. Opiáceos endógenos
3. Neuropeptido Y
4. Melatonina

A PARTIR DE LOS 8 AÑOS

- Leptina activa GnRH: Pulsos secreción nocturna fase sueño profundo: LH
- Activación función ovárica y aumento secreciones matutinas de ESTRADIOL
- Ciclos menstruales anovulatorios: Niveles de 17β Estradiol cercano a 50 pg/ml

AMENORREA HIPOTALAMICA

Condición patológica producida por aumento de PROPIOMELANOCORTINA bloqueo Hipotálamo

CAUSAS:

1. Desnutrición
2. Anemia crónica
3. Anorexia y/o Bulimia
4. Estrés
5. Ejercicio excesivo

TRIADA DE LA ATLETA ADOLESCENTE



Más de 22 h de deporte a la semana:

1. Trastornos Menstruales: Oligomenorrea, Amenorrea Primaria, Amenorrea secundaria
2. Trastornos Óseos: Osteopenia, Osteoporosis
3. Trastornos Conducta alimentaria: Anorexia, Bulimia

## CRONOLOGIA DE LA MADURACIÓN

### DEL EJE GONADAL

#### ADRENARQUIA:

- Acontece 2 años antes de la actividad Gonadal
- Alrededor de los 8 años – 15 años
- Engrosamiento de la capa reticular de la corteza suprarrenal
- Liberación de Andrógenos Suprarrenales: DHEA y DHEAS
- Aumento de enzimas relacionadas con la estereoidogénesis: 17- Hidroxilasa y 17-20-Desmolasa
- Acción de sus metabolitos periféricos: Androstendiona y Testosterona
- Aparición vello axilar y Púbico y olor apocrino axilar

#### FUNCIÓN MENSTRUAL

- Estrógenos produce desarrollo de los labios menores, plegamiento vaginal y también interno: crecimiento uterino, cambio en la relación cuerpo/cuello, eversión de la mucosa cervical). El endometrio inicia también su proceso proliferativo.

\*Hipotálamo-hipófisis-gonadas

\*Adrenarca

\*Ciclo menstrual: ovarico y endometrial