

Desarrollo y pubertad en el ser humano

Normal puberty and development in humans

Leandro Soriano Guillén¹, Jesús Argente²

¹Unidad de Endocrinología Infantil. Servicio de Pediatría. Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid

²Servicios de Pediatría y Endocrinología. Hosp. Infantil Universitario Niño Jesús. Inst. de Investigación Sanitaria La Princesa. Dep. de Pediatría. Univ. Autónoma de Madrid. CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición, Inst. de Salud Carlos III. Inst. de Alimentación IMDEA, CEI UAM+CSIC. Madrid

Resumen

La pubertad es un fenómeno biológico muy complejo a través del cual se desarrollan los caracteres sexuales secundarios, se obtiene la maduración sexual completa y se alcanza la talla adulta. La regulación del inicio y mantenimiento de la pubertad depende de una compleja interrelación entre genes y otros factores reguladores tales como la nutrición, toxicidad ambiental, ciclos de luz/oscuridad y situación psicosocial. El fenómeno íntimo que favorece el inicio de la pubertad es el aumento en el número y en la amplitud de los picos de secreción de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) por parte de las neuronas hipotalámicas productoras de GnRH que a su vez se encuentra regulado por una compleja red de genes que codifican proteínas capaces de producir cambios transinápticos que pueden actuar favoreciendo (kispeptina) o inhibiendo (MKRN3) la secreción de GnRH. A pesar de la tendencia secular de disminución de la edad de inicio de la pubertad objetivada entre el siglo XIX y mediados del siglo XX, parece que en las últimas 3 décadas se ha objetivado cierta estabilización de forma que se considera desarrollo puberal normal a aquel que acontece entre los 8 y 13 años en niñas y entre los 9 y 14 años en niños.

Palabras clave: Tendencia secular, pubertad normal

Abstract

Puberty is a very complex biological phenomenon through which the secondary sexual characteristics develop and complete sexual maturation and adult height are achieved. The regulation of onset and maintenance of puberty is regulated by a complex interrelationship between genes and regulatory factors such as nutrition, environmental toxicity, light / dark cycles and psychosocial status. The intimate phenomenon that favors the onset of puberty is the increase in the number and amplitude of gonadotropin-releasing hormone secretion peaks (GnRH) by hypothalamic GnRH-producing neurons which in turn is regulated by a complex network of genes that encodes proteins capable of producing transsynaptic changes that may act stimulating (kisspeptin) or inhibiting (MKRN3) GnRH synthesis. In spite of the secular trend of decreasing age of onset of puberty showed between the nineteenth century and the mid-twentieth century, it seems that in the last 3 decades it has been seen some stabilization in a way that is considered normal pubertal development that will take place between 8 and 13 years in girls and between 9 and 14 years in children.

Key Words: Secular trend, normal puberty

Control del desarrollo puberal en el ser humano

La pubertad es un fenómeno biológico complejo a través del cual se desarrollan los caracteres sexuales secundarios, se obtiene la maduración sexual completa y se alcanza la talla adulta. En los seres humanos, la pubertad se manifiesta no solamente en forma de cambios hormonales y físicos, sino también con cambios conductuales y psicológicos⁽¹⁻⁴⁾.

Correspondencia:

Jesús Argente, Servicios de Pediatría y Endocrinología
Hosp. Infantil Universitario Niño Jesús. Inst. de Investigación
Sanitaria La Princesa. Dep. de Pediatría, Univ. Autónoma de
Madrid. CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición,
Inst. de Salud Carlos III. Inst. de Alimentación IMDEA, CEI
UAM+CSIC, Madrid
E-mail: jesus.argente@uam.es

El inicio y mantenimiento de la pubertad resulta de la interacción entre importantes determinantes genéticos y un gran número de factores reguladores tales como la nutrición, toxicidad ambiental, ciclos de luz/oscuridad y situación psicosocial. Estas interacciones se inician en etapas tempranas del desarrollo, por lo que la pubertad debe considerarse la parte final de un proceso madurativo complejo regulado por las interacciones de genes y ambiente. De esta forma, se estima que aproximadamente el 70-80% de la variabilidad en la edad de la menarquia, elemento clave del desarrollo puberal de las niñas, dependería de factores genéticos, frente a un 20-30% de factores ambientales⁽³⁻⁴⁾.

Se ha propuesto que el fenómeno íntimo que favorece el inicio de la pubertad es el aumento en el número y en la amplitud de los picos de secreción de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) por parte de las neuronas hipotalámicas productoras de GnRH. Esta situación favorece el aumento en la secreción de gonadotropinas y, consecuentemente, de esteroides sexuales, que facilitarían el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. Este fenómeno estaría regulado, a su vez, por una compleja red nodal de genes que codificarían proteínas cuyas acciones se solaparían e interactuarían tanto de una forma jerárquica como independiente. Así pues, existiría una red nodal central que regularía la transcripción de genes subordinados localizados en la periferia. Lógicamente, la interrelación entre el eje central y la primera red de genes vecinos es superior al resto de redes. En definitiva, la pubertad no es un evento desencadenado por la acción de un único gen y se encuentra regulada por la red nodal de genes antes descrita, produciendo una serie de cambios hipotalámicos tales como^(5,6):

- i. Cambios transinápticos: a) incremento de estímulos excitatorios de las neuronas secretoras de GnRH fundamentalmente vía kisspeptina; b) disminución de los estímulos inhibitorios como neuronas gabaérgicas y neuronas productoras de MKRN3 ("makorin ring finger protein 3").
- ii. Cambios en células gliales: las células gliales contribuyen a la activación de la secreción de GnRH merced a la liberación de sustancias locales y gracias a cambios en la adhesividad.

Por otra parte, en el conocimiento más profundo de la neurorregulación de la pubertad, resulta de interés el avance notable en la comprensión de la influencia de mecanismos epigenéticos: cambios en la expresión de distintos genes no debidos a cambios de la secuencia de nucleótidos de un gen. Los principales mecanismos epigenéticos conocidos que puedan afectar al normal desarrollo puberal son: a) modificaciones químicas del ADN vía metila-

ción e hidroximetilación; b) modificaciones posttranslacionales de las cuatro histonas que conforman la parte proteica del nucleosoma, la unidad central de la cromatina; c) a través del ARN no codificante tanto como microRNAs como zonas intergénicas no codificantes más grandes (lincRNAs)^(6, 7).

Finalmente, desde hace tiempo se ha señalado una estrecha relación entre metabolismo e inicio y mantenimiento de la pubertad gracias al descubrimiento de diferentes moléculas que informan del estado nutricional, principalmente leptina y ghrelina^(8,9). En la práctica clínica habitual se traduce en que la obesidad se ha relacionado con adelanto puberal y la desnutrición con retraso puberal.

Tendencia secular del desarrollo puberal

Se ha documentado una tendencia secular de disminución de la edad de inicio de la pubertad a través de la recogida de información sobre la edad de la menarquia en diferentes países a lo largo del siglo XIX y XX. Así pues, disponemos de datos que muestran que la edad de la menarquia a mediados del siglo XIX se situaba entre los 16 y 17,5 años, para un siglo después, colocarse entre los 12,5 y 13,5 años. Esta tendencia ha sido relacionada con la mejoría en las condiciones de vida de niños y adolescentes, primordialmente en lo relativo a aspectos nutricionales. No obstante, este adelanto de la edad de aparición de la pubertad parece haberse atenuado en las dos últimas décadas del siglo XX^(1, 10).

Más recientemente, el estudio de una cohorte danesa ha puesto de manifiesto cierto adelanto en la aparición de telarquia que no se acompaña de incrementos de los niveles de estradiol ni de gonadotropinas ni de un anticipo en la edad de la menarquia, sugiriendo un mecanismo independiente de la secreción de gonadotropinas y probablemente relacionado con factores ambientales y nutricionales junto con mayor biodisponibilidad y/o sensibilidad de los estrógenos circulantes⁽¹⁰⁾. De esta forma, parece que el intervalo entre telarquia y menarquia se prolonga, lo que deberá tenerse en cuenta a la hora de emitir predicciones sobre la evolución de la pubertad.

Desarrollo puberal normal

Gracias a los estudios históricos realizados por Marshall y Tanner a finales de los años 60 se sentaron las bases del conocimiento del desarrollo puberal normal^(11, 12). De esta forma, por un lado se estudió a una cohorte compuesta por 192 niñas en las que la telarquia se presentaba entre los 8,5 y los 13 años en un 95% de niñas estudiadas. Por otro, se analizó una cohorte conformada por 228 niños en

los que se objetivaba el inicio del desarrollo puberal entre los 9,5 y los 13,5 años en el 95% de los niños estudiados. Por tanto, la definición de pubertad normal obedece a criterios puramente estadísticos; es decir, si la aparición de los caracteres sexuales secundarios se encuentran dentro del intervalo de +/- 2,5 SDS (Z-score) para sexo y población de referencia. Así pues, a día de hoy se considera una pubertad normal la que acontece entre los 8 y 13 años en niñas y entre 9 y 14 años en niños.

Estos límites de edad para definir los criterios de pubertad normal fueron cuestionados en la última década del siglo XX tras la aparición de un estudio transversal americano que alarmó a la comunidad científica internacional⁽¹³⁾ ya que consideraba como límite inferior del comienzo de la pubertad los 7 años; sin embargo, es menester destacar que este estudio presentaba importantes errores metodológicos. El principal de ellos fue que la estimación del estadio puberal a través de la evaluación del grado de telarquia se realizó por inspección y no por palpación. En definitiva, los límites anteriormente citados para la definición de pubertad normal siguen vigentes en la actualidad^(14, 15).

El inicio de pubertad en las niñas lo marca la aparición de telarquia progresiva (aproximadamente entre los 10,5 y 11 años de media) frente al incremento del tamaño testicular ($\geq 4\text{ml}$) observado en los niños (sobre los 11,5-12 años de media). Seguidamente, de forma progresiva, se desarrollan el resto de caracteres sexuales secundarios. Así, el tiempo transcurrido entre el inicio del estadio puberal Tanner II hasta alcanzar el estadio puberal Tanner V oscila en la mayoría de ocasiones entre tres y cuatro años. Generalmente, este intervalo es menor en niñas. La primera menstruación suele presentarse unos dos años después de la aparición de telarquia coincidiendo con el estadio puberal Tanner IV. Por otro lado, el cambio de voz en el niño aparece en el estadio puberal Tanner IV. Asimismo, durante el periodo puberal se objetiva un incremento de velocidad de crecimiento. En suma, desde comienzo del estadio puberal Tanner II hasta Tanner V las niñas crecen entre 20 y 25 cm de media frente a los 25-30 cm que suelen crecer los niños^(3, 4).

En el diagnóstico diferencial de la patología puberal deberemos tener en cuenta unas entidades que se consideran unas variantes del desarrollo puberal normal⁽¹⁶⁾:

- Adrenarquia prematura idiopática: aparición de vello púbico y/o axilar y/o aumento del olor corporal de origen apocrino antes de los 8 años en niñas y de los 9 años en niños, una vez excluidas patologías causantes de hiperandrogenismo como hiperplasia suprarrenal congénita y tumores virilizantes.

- Telarquia prematura aislada: desarrollo mamario uni o bilateral antes de los 8 años sin evidencia de otros signos de pubertad precoz como aceleración del crecimiento, edad ósea incrementada y aparición de vello púbico y/o axilar.
- Pubertad adelantada: desarrollo puberal se inicia entre los ocho y los nueve años en las niñas y entre los nueve y diez años en los niños.
- Retraso constitucional del crecimiento y pubertad: variante de la normalidad que se manifiesta en las niñas por ausencia de telarquia a partir de los 13 años y, en los niños, por no objetivarse incremento del tamaño testicular ($\geq 4\text{ ml}$) a partir de los 14 años, toda vez que se han excluido diferentes patologías relacionadas con el retraso puberal.

Patología puberal

Teniendo en cuenta que la definición de pubertad normal sigue unos criterios estadísticos, todo aquello que se encuentre en los extremos de la normalidad se considerará patológico⁽¹⁴⁻¹⁸⁾:

- *Pubertad precoz (PP):* aparición de caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en las niñas y de los 9 años en los niños.
 - PP central (PPC): dependiente de gonadotropinas. En las niñas se evidencia mayor prevalencia de casos idiopáticos, sobre 90%. Por el contrario, en los niños existe mayor frecuencia de patología endocraneal, en algunas series alcanza el 50%.
 - PP periférica: independiente de gonadotropinas. Mucho más infrecuente que la PPC.
- *Pubertad retrasada:* ausencia de caracteres sexuales secundarios a los 13 años en las niñas y a los 14 años en los niños.
 - Hipogonadismo hipogonadotropo funcional o reversible: aproximadamente afecta a un 80% de los casos de retraso puberal en los niños y un 55% de las niñas. No obstante, en este grupo se incluye una variante de la normalidad: retraso constitucional del crecimiento y pubertad (RCCP). Así, el 60-65% de los casos de retraso puberal en niños corresponden a RCCP frente al 35% observado en niñas.
 - Hipogonadismo hipogonadotropo permanente: 10% de casos de retraso puberal en niños y 20% de retraso puberal en niñas.

- Hipogonadismo hipergonadotropo: 5-10% de los retrasos puberales en niños y 25% en niñas.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no presentan ningún conflicto de intereses en relación con esta presentación.

Referencias Bibliográficas

1. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev* 2003; 668-693.
2. Ojeda SR. Desarrollo sexual y Pubertad. En: Tratado de Endocrinología Pediátrica. Editor: Pombo M. Editorial Mc Graw Hill, 4º edición, Madrid 2009; p. 473-80.
3. Argente J. Pubertad normal y sus variantes En: Pediatría Extrahospitalaria-Fundamentos clínicos para atención primaria. Editorial Ergon, 4ª edición, Madrid 2008; p.579-84.
4. Soriano-Guillén L. Pubertad normal y variantes de la normalidad. *Pediatría Integral* 2015; XIX (6): 380-8.
5. Ojeda SR, Dubay C, Lomniczi A, Kaidar G, Matagne V, Sandau US, et al. Gene networks and the neuroendocrine regulation of puberty. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 324: 3-11.
6. Lomniczi A, Wright H, Ojeda SR. Epigenetic regulation of female puberty. *Front Neuroendocrinol* 2015; 36C:90-107.
7. Lomniczi A, Ojeda SR. The emerging role of epigenetics in the regulation of female puberty. *Endocr Dev* 2016; 29: 1-16.
8. Kaplowitz PB. Link between body fat and the timing of puberty. *Pediatrics* 2008; 121 S208-17.
9. Martos-Moreno GA, Chowen JA, Argente J. Metabolic signals in human puberty: effects of over and undernutrition. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 324(1-2):70-81.
10. Sørensen K, Mouritsen A, Akssglaede L, Hagen CP, Mogensen SS, Juul A. Recent secular trends in pubertal timing: implications for evaluation and diagnosis of precocious puberty. *Horm Res Paediatr* 2012; 77(3):137-45.
11. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969; 44: 291-303.
12. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970; 45: 13-24.
13. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdon CJ, Bhapkar MV, Koch GG, et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings Network. *Pediatrics* 1997; 99: 505-12.
14. Carel JC, Léger J. Precocious puberty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2366-77.
15. Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4(3):265-74.
16. Argente J, Soriano Guillén L. Manual de Endocrinología Pediátrica. Editorial Ergon, 2º edición, Madrid 2014.
17. Palmert MR, Dunkel L. Clinical practice. Delayed puberty. *N Engl J Med* 2012; 366: 443-53.
18. Soriano-Guillén L, Sarafoglou K, Argente J. Precocious puberty. In: Textbook of Pediatric Endocrinology and Inborn Errors of Metabolism. Editors: Sarafoglou K, Hoffmann G, Roth R. Editorial Mc Graw Hill, 2nd Edition, 2017; p.643-61.