

Fisiología de los andrógenos en la niña y durante la pubertad

Androgens physiology in girls and during puberty

Dra. María Inés Martínez

Facultad de Medicina - CLAEH, Punta del Este, Uruguay

E-mail: inesmartinez@adinet.com.uy

Resumen

Se realiza una puesta al día sobre los mecanismos fisiológicos de los andrógenos (A) durante la infancia y la pubertad. Se destaca su rol fundamental como prohormona para la síntesis de estrógenos y se enfatizan aquellas acciones directas que la evidencia científica ha demostrado. Se concluye que:

Aún no se ha podido asignar un rol específico a los A en el período comprendido entre el nacimiento y la adrenarca.

El aumento de la secreción suprarrenal de dehidroepiandrosterona (DHEA) y dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S) marca el inicio de la adrenarca y se asocia con la aparición y el crecimiento de la zona reticular.

El aumento de los A durante la adrenarca y la pubertad estimula directamente el crecimiento del vello axilar y pubiano, así como el incremento en la producción sebácea.

Durante la pubertad, los A, en particular la testosterona (T), estimulan en forma directa la formación ósea, fundamentalmente a través de la expansión perióstica.

Al final de la pubertad, los ovarios son la principal fuente de testosterona en las niñas.

Palabras clave: fisiología, andrógenos, niñas, adolescentes, adrenarca, pubertad.

Abstract

It performs an update on the physiological mechanisms of androgens (A) during childhood and puberty. Highlights its key role as a pro-hormone to estrogen synthesis and emphasizes their direct actions. We conclude that:

Yet, it has not been possible to assign a specific role for A in the period between birth and adrenarche.

Increased adrenal secretion of dehydroepiandrosterone (DHEA) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) marks the beginning of the adrenarche and is associated with the emergence and growth of the zona reticularis.

A rising during adrenarche and puberty directly stimulates the growth of axillary and pubic hair, as well as increased sebum production.

During puberty, testosterone (T) directly stimulates the bone formation, primarily through periosteal expansion.

At the end of puberty the ovaries are the main source of testosterone in girls.

Key words: *physiology, androgens, childhood, girls, adrenarche, puberty.*

1. Introducción

En los últimos años, ha sido notorio el avance en el conocimiento de los mecanismos fisiológicos que regulan la biosíntesis y la acción de los andrógenos (A), no obstante, aún queda un largo camino por recorrer. Estos esteroides sexuales se encuentran presentes en los mayores eventos biológicos de la vida de la mujer, entre otros, participan en la pubertad, en la sexualidad, en la fertilidad, sin embargo, aún sigue siendo muy poco lo que se sabe de sus acciones¹. La mayor parte del conocimiento ha surgido por deducción y/o interpretación de la clínica de los cuadros por exceso o por déficit.

A los efectos de comprender mejor el rol que cumplen los andrógenos desde el nacimiento hasta la pubertad de la niña, se realiza una reseña de la regulación de su biosíntesis y de los diferentes mecanismos de acción.

2. Biosíntesis de andrógenos

Aunque las hormonas sexuales son género-típicas, no son género-limitadas, tanto hombres como mujeres usan los mismos caminos, hormonas y enzimas para su síntesis y metabolismo.

El dimorfismo sexual está dado por una respuesta distinta debido a diferencias en: concentración, duración de la exposición, receptividad o sensibilidad tejido-específica y la presencia o ausencia de otras hormonas moduladoras, factores de crecimiento o inhibidores, y/o enzimas².

La dehidroepiandrosterona (DHEA) y su forma sulfatada (DHEA-S), la androstenediona (A4), la testosterona (T), la dihidrotestosterona (DHT), la estrona (E1) y el estradiol (E2) se producen en la glándula suprarrenal, en las gónadas y en múltiples sitios periféricos.

Las vías de la biosíntesis esteroidea suprarrenal y ovárica utilizan las mismas enzimas para los pasos iniciales de la esteroideogénesis. En cambio, los productos activos finales son la expresión de la acción de enzimas diferentes sobre los precursores esteroideos. Tanto la glándula adrenal como el ovario producen la DHEA como el precursor clave de A y estrógenos. La enzima clave en la producción de DHEA es la P450c17, que cataliza tanto las actividades de

la 17 α hidroxilasa como las de la 17,20-liasa. La actividad de la 17,20-liasa de la P450c17 en humanos claramente favorece la vía Δ_5 , de modo que la mayoría de los andrógenos y los estrógenos derivan de la DHEA³.

La secreción adrenal de los A aumenta en respuesta a la hormona adrenocorticotrófica (ACTH), pero estos no influyen en la secreción de ACTH, aparentemente esta hormona jugaría un rol primariamente permisivo en la fisiología de los A adrenales.

Los A ováricos aumentan siguiendo la estimulación de las células de la teca por la hormona luteinizante (LH).

Casi todos los A circulan unidos a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) o albúmina. La SHBG tiene una alta afinidad por las hormonas sexuales biológicamente activas: DHT, T, A4, E2 y E1, sin embargo, no ocurre así con la DHEA y la DHEA-S⁴. Se cree que la SHBG regularía la concentración de los esteroides sexuales circulantes, actuando como reservorio para la producción rápida de hormonas mediante un mecanismo no genómico.

La mayoría de los A producidos en la mujer proceden de los tejidos periféricos, donde se encuentran las enzimas que convierten la DHEA-S en DHEA, la cual puede ser transformada a T o a A4. A su vez, la T por acción de la 5 α reductasa se convierte en el andrógeno más potente, la DHT. En algunos tejidos seleccionados, como en el hígado, la piel, el tejido adiposo, el músculo, el riñón y el hueso, la T puede aromatizarse a E2, que se transformará en E1, en aquellos tejidos que contengan la enzima 17 β -hidroxiesteroide-deshidrogenasa (17 β HSD). Las hormonas que se producen localmente pueden actuar sobre las células vecinas en una modalidad paracrina o en la célula de origen, ya sea en forma autocrina o intracrina⁵.

Antes de la pubertad, los niveles circulantes de andrógenos son bajos tanto en niñas como en varones. Su producción en la mujer varía en función de la edad y el estadio biológico.

3. Mecanismo de acción

El mecanismo genómico, llamado modelo clásico de acción de las hormonas esteroideas sexuales, involucra la participación de receptores nucleares que funcionan como factores de transcripción, cuya activación lleva a la regulación de la expresión de diversos genes. Este complejo resulta muy adecuado para el mantenimiento rutinario de la acción de las hormonas sexuales, tales como la síntesis de proteínas. Sin embargo, su relativa lentitud (de minutos a horas) significa que no está en condiciones de responder a los rápidos cambios en las exigencias fisiológicas.

El término no genómico se usa para describir una secuencia de acción hormonal que no podría suceder

si se rigiera por los procesos clásicos genómicos. Si bien existen controversias⁶, los efectos no genómicos difieren de los genómicos en al menos tres aspectos:

- 1) Son más rápidos, de segundos a minutos.
- 2) No se basan en un núcleo operativo y se pueden demostrar en células no nucleadas.
- 3) No son sensibles a los efectos de los inhibidores de la transcripción o translación.

Es posible que varias de las acciones no genómicas de los A sean el resultado de la acción directa de la hormona sobre la fluidez de la membrana a través de su interacción con la membrana fosfolípídica o en el citoplasma. Otra evidencia sugiere que las acciones no genómicas estén mediadas por receptores de A de superficie en cada célula que generan señales a través de la membrana plasmática o receptores de A sin acción de transcripción asociada.

A pesar de ser básicamente diferentes, los mecanismos de acción genómico y no genómico pueden converger y así, la célula puede integrar de manera muy fina la información hormonal.

Se cree que la SHBG regularía la concentración de los esteroides sexuales circulantes, actuando como reservorio para la producción rápida de hormonas mediante un mecanismo no genómico, la presencia de receptores en la superficie celular apoyaría esta teoría⁷.

Aunque los mecanismos de los efectos no genómicos de los A resultan controvertidos, su efecto celular ha sido claramente demostrado. El principal A en las células foliculares del ovario, la androstenediona ($\Delta 4$), puede causar un rápido aumento en las concentraciones de ión cálcico en las células granulosa y luteínicas de humanos. Estos efectos no han sido observados con la T. Las futuras investigaciones serán determinantes para una mejor comprensión de sus acciones fisiológicas.

4. Rol de los andrógenos desde el nacimiento hasta la pubertad

4.1 Recién nacida a 6 años

Se desconoce el rol fisiológico de los andrógenos durante este período (FIGURA 1).

El incremento de las gonadotrofinas después del nacimiento refleja la pérdida de las grandes concentraciones de esteroides placentarios. Los varones presentan picos de LH y T que al cabo del primer o segundo mes de vida disminuyen para alcanzar los niveles más bajos, que se mantienen hasta llegar a la adrenarca.

En cambio, las neonatas tienen una actividad hormonal menos drástica pero más compleja que los varones. Existe un aumento moderado de LH, que estimula la secreción ovárica de estradiol por 2 a 4 meses, mientras la FSH aumenta, con un pico alrededor de los

3 a 6 meses, lo que lleva a la maduración folicular, para luego disminuir en forma lenta y continua, aunque es mensurable hasta alrededor de los 2 años.

Así en el **primer año de vida**, hay una considerable actividad folicular en los ovarios en comparación con el final de la infancia, cuando se suprime la secreción de gonadotropinas. Además, el aumento posnatal de las gonadotropinas es incluso mayor en los lactantes prematuros.

Siguiendo al nacimiento, independientemente del sexo, todos los neonatos experimentan una abrupta caída de los niveles circulantes de DHEA secundaria a la desaparición de la zona adrenal fetal. Se empieza a identificar la zona reticular alrededor de los 3 años, pero la producción de DHEA no comienza hasta el inicio de la adrenarca¹.

4.2 Adrenarca

Alrededor de los 6 años comienza a elevarse la secreción de DHEA-DHEA-S, lo que marca el inicio bioquímico de la adrenarca (FIGURA 2). Esto representa un cambio en el patrón de secreción adrenocortical en respuesta a la ACTH, caracterizado por un aumento desproporcionado en los $\Delta 5$ intermediarios (17-hidroxi-

pregnenolona y DHEA) comparado con los $\Delta 4$ esteroides (17 hidroxiprogestero y androstenediona) en presencia de una respuesta estable del cortisol. Este cambio en el patrón de secreción adrenal es el resultado de la disminución de 3β hidroxisteroide-deshidrogenasa (3β -HSD) y aumento de la citocromo *b5* en la reticular, lo que favorece la producción de DHEA-DHEA-S⁸.

En las niñas prepúberes, Ankarberg y Norjavaara han reportado una buena correlación entre la DHEA y la T en suero, acorde con la teoría de que las glándulas suprarrenales son la fuente de andrógenos antes de la gonadarquia.

Alrededor de los 8 años de edad, hay suficiente conversión periférica de A suprarrenales en T y DHT para estimular el crecimiento del vello axilar y púbico. La estimulación androgénica de las glándulas apocrinas provoca un cambio en el olor corporal.

En este momento, también puede ocurrir una aceleración del crecimiento transitoria, aproximadamente 1,5 cm/año en ambos sexos, entre los 6 y 7 años. Sin embargo, no existiría relación con el incremento de DHEA-S, ya que dura dos años aproximadamente y se termina, en tanto que el DHEA-S sigue aumentando. Se explicaría por el patrón cíclico de crecimiento prepubeal y la regulación genética del crecimiento, en lugar de un aumento de cualquiera de los A suprarrenales o de la secreción de GH⁹.

El inicio de la pubertad está precedido por un incremento en los niveles de A secretados por las adrenales (A4, DHEA y DHEA-S). Durante la infancia y la niñez temprana, se segregan en pequeñas cantidades y van aumentando gradualmente con la edad, en paralelo con el crecimiento de la zona reticular (FIGURA 3).

Etapa posnatal: RN a 1 año

- **Primeros 4 meses de vida:**
 - \uparrow LH \rightarrow secreción ovárica de E2 por 2 a 4 m.
- **3-6 meses**
 - FSH \uparrow , con pico a los 3-6 m., provoca maduración folicular y luego \downarrow constantemente. Mensurable hasta los 2 años.
 - \downarrow brusca de DHEA secundaria a la desaparición de la zona adrenal fetal.
- **1 año**
 - Las 2 zonas fetales adrenales son sustituidas por una adrenal con 3 zonas: granulosa, fascicular y reticular. Se inicia producción de DHEA en mínimas cantidades.

Figura 1

Adrenarca

- **6-7 años**
 - \uparrow DHEA y DHEA-S: inicio bioquímico de la adrenarca
 - \uparrow zona reticular adrenal.
- **8 años**
 - T \rightarrow DHT.
 - Axilarca.
 - Pubarca.
 - Estimulación de las glándulas apocrinas: olor típico.

Figura 2

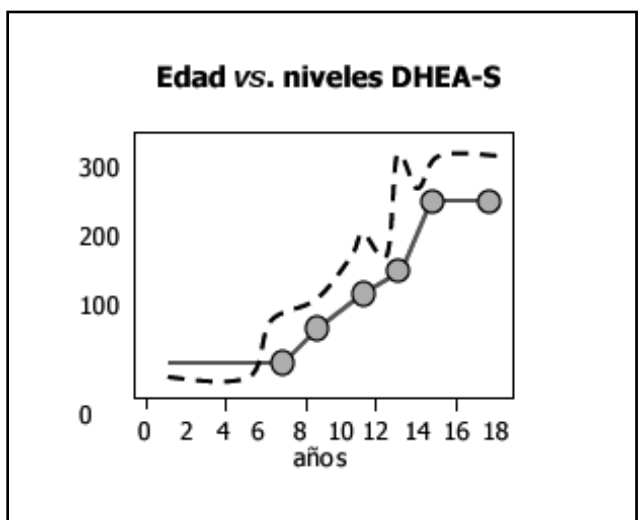


Figura 3 Modificado de Kronenberg: Williams Textbook of Endocrinology (11ª edición). Philadelphia: Saunders. 2008.

El comienzo de la producción de DHEA-S por la zona reticular lleva al fenómeno de la adrenarca. Durante este proceso, las concentraciones plasmáticas de A adrenales aumentan, mientras que el cortisol permanece estable, lo que sugiere que otros factores aparte de la corticotrofina (ACTH) están involucrados. El o los mecanismos por los cuales esta zona se desarrolla con la edad, así como la regulación de su secreción, se desconocen pero se postulan algunas hipótesis, entre las que se destaca un posible mecanismo de doble control¹⁰. Por un lado, la presencia obligatoria de ACTH como queda demostrado en los casos de déficit o resistencia, y por otro, la acción de un factor estimulante de andrógenos adrenales aún no identificado, posiblemente de origen hipofisario o de otra fuente no adrenal o de un evento intraadrenal.

También se ha propuesto un rol para la hormona liberadora de corticotrofina (CRH) en la regulación de la producción de DHEA, sobre todo en la zona adrenal fetal. Más recientemente se vinculó a las hormonas relacionadas con la masa grasa corporal, tales como la leptina y la insulina, como desencadenantes del crecimiento adrenal y la adrenarca^{11,12}.

Otros estudios sugieren que el eje GH-IGF-1 y la sensibilidad a la insulina serían señales metabólicas periféricas que regularían el inicio de la adrenarca en mujeres y que estos factores estarían involucrados en la regulación de los andrógenos adrenales en el período puberal en ambos sexos, y además que el eje GH-IGF-1 podría regular el desarrollo de la capa de células reticulares en la corteza adrenal humana¹³.

Otro aspecto que también genera confusión es la independencia de los procesos de la adrenarca y la gonadarca. En tanto que existe una secuencia cronológica que los vincula, la evidencia no la sostiene.

4.3 Pubertad

La pubertad comienza cuando las neuronas hipotalámicas inician la secreción de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) de manera pulsátil, lo que provoca a nivel del gonadotrofo hipofisario, la liberación de hormona luteinizante (LH) y hormona foliculoestimulante (FSH). Las gonadotropinas estimulan el crecimiento y desarrollo genital, así como la producción de los esteroides sexuales en ambos sexos.

La LH induce la producción de $\Delta 4$ en las células de la teca, mientras que a nivel de las células foliculares, la FSH induce su aromatización para sintetizar estradiol¹⁴.

El aumento de los niveles séricos de estradiol estimula el tejido mamario y éste comienza a hacerse palpable.

La secreción pulsátil de GnRH se inicia antes que se observen los signos físicos puberales. Alrededor de 1 año antes de la aparición del botón mamario, exclusivamente durante el sueño, las niñas prepúberes experimentan

picos más altos de LH debido al aumento en la amplitud de los pulsos de GnRH. Cuando aparece el botón mamario, la amplitud del pico de LH aumenta diez veces aproximadamente, mientras que la amplitud de los pulsos de FSH solo se duplica^{15,16}.

La progresión del estadio de Tanner 2 al 3 está marcada por nuevos aumentos de la amplitud de los pulsos de LH, 20 a 40 veces más que los niveles detectados antes de la pubertad, con pulsos mayores durante el sueño. Los niveles de estradiol aumentan y llegan a ser detectables en cualquier momento del día.

Próximos al estadio de Tanner 4, los pulsos se van haciendo diurnos y gradualmente maduran hacia el patrón pulsátil de LH y FSH adulto. La menarca ocurre cerca del final del estadio, aproximadamente un año después de iniciado el incremento en la producción diaria de estradiol¹⁷.

Las niñas púberes experimentan un aumento de la T, que sigue las variaciones diurnas, con mayores niveles durante la mañana que por la tarde.

Cuando se establecen los ciclos menstruales, hay un aumento en la mitad del ciclo de T y A4, que es concordante con el aumento de E2 y sigue el pico de la secreción de LH.

Una de las principales funciones fisiológicas de la T en la mujer es servir como prohormona para la producción de E2, la hormona esencial para el desarrollo sexual secundario y la aceleración del crecimiento puberal¹⁸.

La secuencia de eventos que caracterizan la pubertad incluye:

- La aceleración de la velocidad de crecimiento.
- El desarrollo mamario.
- El desarrollo del vello pubiano y axilar.
- La aparición de la menarca.

En todos estos eventos participan los A, ya sea en forma directa o indirecta. Su rol como prohormona para la producción de estrógenos es indiscutible.

El origen de los A en las niñas durante la infancia y la pubertad es complejo debido a importantes cambios en la capacidad esteroideogénica durante la adrenarquia y la gonadarquia. Por lo tanto, los A circulantes varían considerablemente durante el desarrollo.

En la gonadarquia, la testosterona sérica y la androstenediona aumentan rápidamente hasta la menarquia, en estrecha asociación con la aparición de los primeros signos físicos. Después de la pubertad, existe una correlación directa entre la testosterona sérica y el 17β -estradiol, lo que sugiere que los ovarios son la principal fuente de testosterona en las niñas pospuberales. No existen pruebas de un aumento significativo de testosterona durante los primeros ciclos posmenarca¹⁹.

Los cambios puberales en los andrógenos representan una función del estadio de Tanner en el vello púbico.

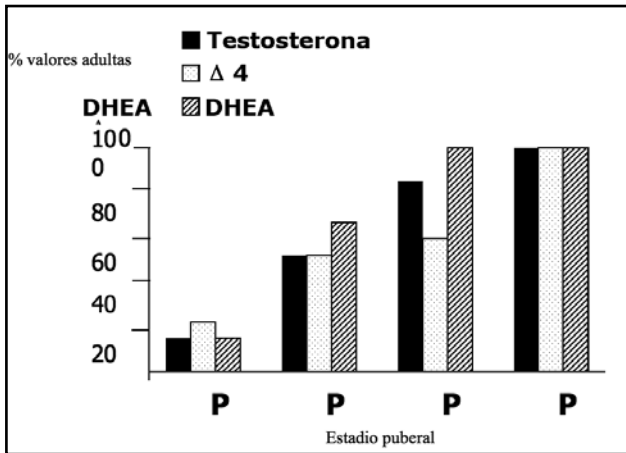


Figura 4 Modificado de Parker R. Androgens throughout the life of women. En: Azziz R y cols. Contemporary Endocrinology: Androgen excess disorders in women. Totowa: Humana Press. 2006.

La DHEA alcanza valores plasmáticos del adulto en un estadio más precoz del desarrollo que la testosterona (FIGURA 4). Los cambios en la DHEA-S son similares. El notorio aumento de los niveles plasmáticos de DHEA y DHEA-S coincide con la aparición de la zona reticular adrenal y su progresiva ampliación durante la adolescencia.

El mecanismo de crecimiento y desarrollo de la zona reticular durante la transición de la infancia a la adultez no ha sido determinado aún. El aumento en la producción adrenal no puede ser atribuido a ningún incremento en la ACTH ni a cambios en el cortisol. Aunque están vinculados el inicio de la maduración adrenal y gonadal, son funcionalmente independientes.

Recientemente, el concepto de programación intrauterina ha sido extendido para incluir posibles influencias fetales en la producción de andrógenos durante el período peripuberal. Por ejemplo, Ibáñez encontró evidencia entre precocidad, exceso de andrógenos ováricos e hiperinsulinismo en niñas con RCIU.

4.3.1 Pubertad, andrógenos y salud ósea

La adolescencia es el período más crítico para la salud ósea, debido a que más de la mitad del pico de masa ósea se acumula en esta etapa²⁰.

Existe múltiple evidencia que indica que los andrógenos tienen un impacto importante sobre la salud del esqueleto en ambos sexos, que es independiente de los estrógenos²¹. La demostración de receptores de andrógenos, inicialmente en cultivo celular y luego en el hueso humano, confirma que estos esteroides sexuales ejercen un efecto directo sobre el hueso²².

Los andrógenos específicos para estos receptores incluyen T, DHT y la DHEA. Se han encontrado en osteocitos, osteoblastos y osteoclastos, en diferentes

lugares del esqueleto. A través de la interacción con los receptores, los andrógenos parecen aumentar la formación de hueso disminuyendo la apoptosis de los osteoblastos, con lo cual aumenta su vida útil.

Una segunda línea de evidencia a favor de los A y su impacto sobre el hueso independiente de los estrógenos es la diferencia específica sobre el área del esqueleto en la que parece tener su mayor efecto. En modelos animales, los A promueven la maduración de los condrocitos, la osificación metafisaria y el crecimiento de los huesos largos. En humanos, el ejemplo más destacado es que la testosterona, en particular, estimula la expansión del periostio. Teniendo en cuenta las concentraciones bajas de testosterona circulante en la mujer, este efecto es mucho menos prominente y explica por qué los huesos son más pequeños en la mujer que en el varón.

4.3.2 Pubertad y sexualidad

El comportamiento sexual cambia drásticamente en la pubertad. Los varones presentan una estrecha relación entre los niveles de testosterona y el grado de deseo y actividad sexual. En las niñas, también se produce un incremento en el deseo y en la actividad sexual, pero la identidad de las hormonas que regulan este aumento es motivo de controversia. Si bien algunos estudios han demostrado una correlación directa entre los niveles de testosterona y el inicio de las relaciones sexuales, otros autores han encontrado que los estrógenos y los aspectos psicosociales también juegan un rol muy importante²³.

5. Futuras áreas de investigación

Existen grandes interrogantes acerca de otras acciones fisiológicas que aún no han podido ser confirmadas pero que se relacionan estrechamente con los A, fundamentalmente aquellas que tienen que ver con:

- Impacto en el comportamiento en el período prenatal o posnatal precoz.
- Influencia en el humor y la conducta.
- Influencia en varios aspectos cognitivos.
- Antagonista fisiológico del E2 en varios tejidos.

El concepto de que el ambiente de esteroides sexuales a nivel cerebral durante la gestación y poco después del nacimiento puede influir de manera permanente en los ciclos reproductivos, surge de la observación del comportamiento sexual de los estudios en mamíferos no humanos². La administración de A a monas rhesus durante la gestación conduce a la masculinización del comportamiento, los juegos y el aseo. Obviamente es mucho más difícil determinar qué papel, si lo hubiere, tiene la exposición prenatal a andrógenos sobre el comportamiento humano. A los 12 meses, en niños normales, ya es factible notar conductas diferentes según el

sexo, tanto en el juego infantil, en la preferencia por los compañeros de juego, así como en el tipo de actividad y en los objetos elegidos. Se ha observado que las niñas nacidas de mujeres que recibieron progestágenos androgénicos durante el embarazo demostraron un aumento del comportamiento masculino típico.

Otro estudio longitudinal revela que las niñas tienen mayor porcentaje de conductas masculinas en relación directa con los niveles de T alcanzados por la madre durante el embarazo. El seguimiento de niñas portadoras de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21 hidroxilasa también ha demostrado una mayor probabilidad de conductas masculinas que en los controles^{24,25}.

Las investigaciones que se desarrollen en los próximos años serán fundamentales para esclarecer todas estas interrogantes.

6. Conclusiones

Las acciones fisiológicas de los andrógenos desde el nacimiento hasta la adolescencia se pueden agrupar en aquellas en que la evidencia científica ha demostrado su función y aquellas en las que ésta se presume, pero aún la evidencia no es concluyente.

Las acciones fisiológicas de los andrógenos demostradas son:

- Prohormona para la producción de E2.
- Crecimiento del vello axilar y pubiano durante la adrenarquia y la pubertad.
- Estimulación de la secreción sebácea.
- Formación ósea.
- Sexualidad.

Las acciones probables incluyen:

- Impresión del comportamiento en el período prenatal o posnatal precoz.
- Influencia en el humor y la conducta.
- Influencia en varios aspectos cognitivos.
- Antagonista fisiológico del E2 en varios tejidos.

El efecto fisiológico de los estrógenos a lo largo de todos los períodos biológicos de la mujer refleja indirectamente el rol de los andrógenos, más aún: si no hubiera andrógenos, no podría haber estrógenos.

Referencias

1. Hodgson TK, Braunstein GD. Physiological Effects of Androgens in Women. En: Azziz R y cols. (eds.). *Contemporary Endocrinology Androgen Excess in Women. Polycystic Ovary Syndrome and other disorders* (2ª edición). Totowa: Humana Press. 2006:49-61.
2. Cohen-Bendaban CC, van de Beek C, Berenbaum SA. Prenatal sex hormone effects on child and adult sex-typed behavior, methods and findings. *Neurosci Biobehav Rev* 2005; 29(2):353-384.

3. Miller W, Geller D, Rosen M. Ovarian and Adrenal Androgen Biosynthesis and Metabolism. En: Azziz R y cols. (eds.). *Contemporary Endocrinology Androgen Excess in Women. Polycystic Ovary Syndrome and other disorders* (2ª edición). Totowa: Humana Press. 2006:19-31
4. Rivera-Woll LM y cols. Androgen insufficiency in women: diagnostic and therapeutic implications. *Hum Reprod Update* 2004; 10(5):421-432.
5. Labrie F y cols. Endocrine and intracrine sources of androgens in women: inhibition of breast cancer and other roles of androgens and their precursor dehydroepiandrosterone. *Endocr Rev* 2003; 24(2):152-182.
6. Lösel RM y cols. Nongenomic steroid action: controversies, questions and answers. *Physiol Rev* 2003; 83(3):965-1016.
7. Heinlein CA y cols. The role of androgen receptor and androgen binding proteins in nongenomic androgen actions. *Mol Endocrinol* 2002; 16(10):2181-2187.
8. Auchus R y cols. Adrenarche: physiology, biochemistry and human disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60:288-296.
9. Remer T, Manz F. The midgrowth spurt in healthy children is not caused by adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(9):4183-4186.
10. Taha D y cols. Absent or delayed adrenarche in Pit-1/POU1F1 deficiency. *Horm Res* 2005, 64:175-179.
11. Rosenfield RL. Children at risk for PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(3):787-796.
12. Styne DM, Grumbach M. Puberty: ontogeny, neuroendocrinology, physiology, and disorders. En: Kronenberg: *Williams Textbook of Endocrinology* (11ª edición), Cap. 24. Philadelphia: Saunders. 2008.
13. Guercio G y cols. Relationship between the growth hormone/insulin-like growth factor-1 axis, insulin sensitivity, and adrenal androgens in normal prepubertal and pubertal girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1389-1393.
14. DiVall S, Radovick S. Endocrinology of female puberty. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity* 2009; 16:1-4.
15. Apter D, Butzow T, Laughlin G, Yen S. Gonadotropin-releasing hormone pulse generator activity during pubertal transition in girls: pulsatile and diurnal patterns of circulating gonadotropins. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:940-949.
16. Mitamura R, Yano K, Suzuki N y cols. Diurnal rhythms of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, testosterone, and estradiol secretion before the onset of female puberty in short children. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1074-1080.
17. Legro R, Lin H, Demers L, Lloyd T. Rapid maturation of the reproductive axis during perimenarche independent

of body composition. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85:1021-1025.

18. Hiort O. Androgens and puberty. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2002; 16(1):31-41.

19. Enea C y cols. Childhood and puberty. Steroids 2008; 73:1203-1216.

20. Loud KJ y cols. Adolescent bone health. Arch Pediatr Adolesc Med 2006; 160:1026-1032.

21. Compston JE. Sex steroids and bone. Physiol Rev 2001; 81:419-447.

22. Cromer B. Menstrual cycle and bone health in adolescents. Ann NY Acad Sci 2008; 1135:196-203.

23. Cameron J. Interrelationships between hormones, behavior and affects during adolescence. Ann NY Acad Sci 2004; 1021:110-123.

24. Hines M y cols. Androgen and psychosexual development: core gender identity, sexual orientation and recalled childhood gender role behavior in women and men with congenital adrenal hyperplasia. J Sex Res 2004; 41(1):75-81.

25. Berenbaum SA y cols. Effects on gender identity of prenatal androgens and genital appearance evidence from girls with congenital adrenal hyperplasia J Clin Endocrinol Metab 2003; 88(3):1102-1106.

JORNADA INTERNACIONAL SAEGRE "ESTADOS HIPERANDROGÉNICOS. DIFERENTES MANIFESTACIONES CLÍNICAS"

Directores: DR. MANUEL NÖLTING
DRA. SUSANA KOPELMAN

INVITADO EXTRANJERO: DAVID A. EHRMANN, M.D.
PROFESSOR OF MEDICINE, THE UNIVERSITY OF CHICAGO, CHICAGO, IL, USA

18 DE NOVIEMBRE DE 2010
BUENOS AIRES, ARGENTINA

INFORMES E INSCRIPCIÓN: saegre@arnetbiz.com.ar
www.saegre.org.ar
4961-0292/3859