

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

Factores endocrinos reguladores del crecimiento

DRA. ANDREINA CATTANI ORTEGA
Profesor Auxiliar de Pediatría
Departamento de Pediatría

DR. JORGE FABRES BIGGS
Becario Departamento de Pediatría

Las hormonas son ejecutantes del programa genético y juegan un papel fundamental en el crecimiento y desarrollo físico, especialmente a través de su acción sobre tejido óseo y cartilaginoso.

Las hormonas que intervienen en el crecimiento pre y postnatal son diferentes. En el crecimiento fetal influyen preponderantemente insulina, somatomedinas, lactógeno placentario y factores locales de crecimiento tisular. En cambio, el crecimiento postnatal es regulado principalmente por hormona de crecimiento, somatomedinas y hormonas tiroideas, interviniendo además paratohormona y vitamina D en el desarrollo esquelético y óseo, y los esteroides gonadales, que tienen especial importancia en el crecimiento puberal. A continuación analizaremos someramente la acción de las hormonas más importantes.

PAPEL DE LAS HORMONAS EN EL CRECIMIENTO Y DESARROLLO

Hormona de crecimiento (hGH). Aparece en el embrión entre la séptima y novena semana, aumenta hasta alcanzar un nivel máximo entre las 20 y 24 semanas ($132 \pm 22 \mu\text{g/dl}$) en coincidencia con la maduración del sistema portal hipofisario, bajando posteriormente, pero manteniendo niveles mayores que los maternos. Aparentemente no es esencial en el crecimiento del feto, ya que se ha observado que monos hipofisectomizados presentan talla normal al nacer, al igual que recién nacidos humanos con agenesia de hipófisis o déficit de hGH.

En la etapa postnatal, esta hormona es la principal reguladora del crecimiento somático y esquelético, ejerciendo su acción a través de somatomedina C, la cual actúa en el cartílago de crecimiento aumentando la matriz ósea e induciendo multiplicación de condrocitos. Su acción principal es estimular la síntesis de DNA e inducir multiplicación celular, aunque participa además en diversos metabolismos, como glucídico, lipídico, proteico, cálcico, balance hídrico y electrolítico.

La hGH es supresible con glucosa después del mes de edad y su patrón de secreción de pulsos durante el sueño se establece al tercer mes de vida.

Somatomedinas (Sm o IGF). Son péptidos sintetizados bajo la influencia de hGH principalmente en el hígado, aunque también en músculo y riñón, y actúan como mediadores de muchas de las acciones de esa hormona. Circulan unidas a una proteína específica que está bajo la regulación positiva de hGH, la que puede ser también estimulada por prolactina, insulina y probablemente por tiroxina.

La producción de Sm disminuye en desnutrición, especialmente la proteica, el aumento de glucocorticoides y estrógenos, enfermedades sistémicas y cirrosis hepática. Al igual que otros péptidos insulino-símiles, tienen acción sobre el metabolismo de los hidratos de carbono y lípidos, además de estimular el metabolismo del cartilago de crecimiento.

Aun cuando la contribución de las Sm en el crecimiento fetal no está definida, su concentración en el cordón se correlaciona con la talla de nacimiento. Los enanos de Laron, que tienen un defecto en la generación de Sm, presentan talla baja desde el nacimiento. Por otra parte, IGF-I está disminuido en modelos experimentales que inducen retardo de crecimiento por disminución de nutrientes. Existen evidencias que sugieren que IGF-I es independiente de la secreción de hGH en el feto, no así de insulina, que sería su principal regulador.

Antes de los 6 años de edad los niveles de Sm son bajos, suben marcadamente durante el *peak* puberal, alcanzando valores similares a los del adulto. A diferencia de la hGH, los niveles de Sm no varían durante el día. Todas las enfermedades que disminuyen la síntesis de Sm en el periodo postnatal producen un retardo importante de crecimiento.

Hormonas tiroideas. La glándula tiroidea produce tiroxina (T4) y triyodotironina (T3). Esta última es la hormona activa, proviniendo principalmente de la conversión periférica de T4. La T3 es alrededor de cuatro veces más potente que la T4, pero usualmente constituye sólo el 5% a 10% de las hormonas circulantes. La secreción de estas hormonas es estimulada por la TSH de la hipófisis, que a su vez está bajo el control del factor liberador del hipotálamo (TRH). El principal *feedback* negativo de las hormonas tiroideas depende de receptores específicos en la hipófisis.

La placenta no permite el paso de hormonas tiroideas maternas al feto, debido a su capacidad de deiodación. Sólo se ha demostrado paso de TRH en dosis suprafisiológicas, de modo que el eje hipotálamo-

hipófisis fetal se desarrolla independientemente del materno. Si bien las hormonas tiroideas se detectan en la circulación fetal desde las 12 semanas, el *feedback* negativo de T4 sobre TSH no se establece hasta las 30 semanas de gestación.

Las hormonas tiroideas son necesarias para la producción de todas las formas de RNA y su presencia estimula la producción de ribosomas y la síntesis proteica. También promueven la fosforilación oxidativa en las mitocondrias de la mayoría de las células. Estas hormonas son importantes para la maduración normal del cerebro, y su ausencia causa retardo en la diferenciación celular y disminución en el número de neuronas y células gliales. En este sentido, el periodo crítico para el sistema nervioso se extiende desde el último trimestre de gestación hasta varios meses después del nacimiento, lo que explica el daño neurológico irreversible que se presenta en niños hipotiroideos congénitos no tratados precozmente.

Las hormonas tiroideas no influyen en el crecimiento estatural fetal, como lo demuestra el hecho de que pacientes atireóticos tengan talla de nacimiento normal. Sin embargo, son indispensables en el crecimiento y desarrollo postnatal, actuando en los cartílagos de crecimiento a través de su influencia en el metabolismo y síntesis de mucopolisacáridos y mediante la incorporación de Ca^{++} en el frente de osificación del cartílago.

Además, estas hormonas influyen en la secreción de la hGH por la hipófisis y potencian el efecto de la Sm sobre el crecimiento esquelético. Por otra parte, en ausencia de GH las hormonas tiroideas pueden producir algún grado de maduración, pero no crecimiento óseo.

Hormona paratiroidea (PTH), Vitamina D y calcitonina. La importancia de estas hormonas radica en que el equilibrio de sus funciones es indispensable para lograr un desarrollo normal del hueso, fundamental para el crecimiento en estatura.

El contenido de calcio y fósforo en los fluidos corporales es de vital importancia para el crecimiento óseo. La acción de PTH es liberar calcio desde los huesos, además de aumentar su absorción intestinal a través de vitamina D. Por otra parte, la PTH promueve la reabsorción renal de calcio y la excreción de fosfato. Por lo tanto, el resultado neto de su acción es aumentar el nivel sérico de calcio y disminuir el de fósforo. En condiciones normales el equilibrio Ca-P es tal, que el producto de los dos, expresado sus concentraciones en mg/100 ml, es entre 40 y 55 en el niño en crecimiento versus 30 a 40 en el adulto.

La calcitonina, producida en las células parafoliculares C de tiroides, timo y paratiroides, se secreta en respuesta a la hipercalcemia, dando como resultado una inhibición de la reabsorción ósea.

La vitamina D es actualmente considerada una hormona, siendo su principal acción el aumento de la absorción intestinal de calcio. Efectos menores son la movilización de Ca desde el hueso y la reabsorción de Ca y P por el riñón.

El crecimiento óseo depende, además, de condiciones locales de los tejidos y de los fluidos corporales que actúan como sustratos. Otros factores que pueden interferir en este sentido son alteraciones en la formación de la matriz ósea, debido a anomalías del metabolismo proteico.

Hormonas sexuales. Juegan un papel fundamental en la etapa puberal, regulando el crecimiento longitudinal, el cambio de las proporciones corporales y la distribución grasa, propias de esta edad. Son responsables además de la aparición de caracteres sexuales secundarios y del cierre de los cartílagos de crecimiento. Durante este periodo tienen una acción sinérgica con hGH, potenciando la acción de Sm en el cartílago de crecimiento. Sin embargo, en concentraciones elevadas induce un cierre epifisario rápido, situación que se da en pacientes con pubertad precoz.

Insulina. Si bien en el niño y en el adulto regula fundamentalmente el metabolismo de la glucosa, en la vida fetal tiene una importante acción sobre el crecimiento, ya que de esta hormona depende el crecimiento celular después de las 30 semanas de gestación. Los recién nacidos con agenesia o hipoplasia del páncreas, que presentan insulinopenia, son pequeños para edad gestacional tanto en peso como en talla. Por el contrario, los niños con hiperinsulinismo (Síndrome Wiedeman Beckwith, hijos de madre diabética) presentan macrosomía. En cultivo de células se ha demostrado que la insulina estimula el crecimiento celular, promoviendo la síntesis de DNA y la mitosis celular, además de aumentar la producción de Sm.

Hormona somatotropa coriónica o lactógeno placentario (HPL). Es secretada por la placenta materna, influyendo principalmente en su función nutritiva, de donde deriva su acción en el crecimiento fetal. Además, la placenta tendría un papel generador de factores de crecimiento.

En resumen, el crecimiento fetal está regulado de manera muy diferente al crecimiento postnatal. En el feto depende preponderantemente de la función útero-placentaria, estando el papel de las hormonas en este periodo fundamentalmente limitado a su capacidad de mediar el aprovechamiento de los sustratos. En cambio, en la vida postnatal el crecimiento depende del potencial genético, hormonas y medio ambiente.

REFERENCIAS ESCOGIDAS

1. Gluckman PD. Hormones and fetal growth. Oxford Reviews of Reproductive Biology, 1986; 8:1-60.
2. Falkner F. Some introductory concepts of human growth: an overview. Acta Paediatr Scand, 1985; Suppl 319:17-20.
3. Falkner F, Tanner JM. Human growth. Principles and prenatal growth. Plenum Press, New York, 1979.