

INSTITUTO DE ENDOCRINOLOGIA Y ENFERMEDADES METABOLICAS

*Hormonas esteroides y crecimiento**

Por el Dr.:

BARTOLOMÉ ARCE**

Las hormonas esteroides desempeñan un papel muy importante en el desarrollo y crecimiento en el humano desde la etapa embrionaria hasta la vida adulta.

Este complejo mecanismo está regulado también por otros factores, algunos de carácter extrínseco, como son los factores nutricionales y otros de carácter intrínseco, donde los esteroides conjuntamente con otras hormonas como la GH, tiroxina e insulina, se asocian a factores genéticos y de otros tipos para determinar un desarrollo armónico del individuo.

Las hormonas esteroides se producen principalmente en las adrenales y las gónadas y pueden dividirse en 2 grandes tipos: 1) hormonas esteroides sexuales; y 2) hormonas minerales y glucocorticoides.

De ellas, las primeras intervienen predominantemente en la fisiología del crecimiento y diferenciación sexual, mientras

que las últimas son segregadas en cantidades ascendentes desde la niñez a la pubertad, donde alcanzan su máximo nivel.

La acción de las hormonas esteroides sexuales sobre el crecimiento y desarrollo se ejerce principalmente durante 2 etapas específicas de la vida del hombre: la etapa intrauterina y la puberal. Es en estas 2 fases en que las gónadas y adrenales ejercen el papel rector; en su inicio a través de la diferenciación sexual del individuo y posteriormente, al moldear las características somáticas y sexuales que llevan a la constitución definitiva del adulto en ambos sexos.

1. Acción de los esteroides sobre el crecimiento y desarrollo somático

El crecimiento y desarrollo somático están influidos por varias hormonas que actúan en forma sinérgica y en cantidades variables de acuerdo al período de crecimiento. Estas hormonas son: GH, hormonas tiroideas, insulina, andrógenos, estrógenos y glucocorticoides.

La GH estimula el crecimiento del cartílago y su contenido en aminoácidos y la talla y multiplicación de las células musculares. Esta acción puede producirse

* Simposio presentado en la IV Jornada Interna del IEEM sobre endocrinología infantil. (Consejo Científico, diciembre 5-6 de 1974).

** Endocrinólogo de 1er. grado del Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas, Zapata y D. Vedado, La Habana.

Instructor de medicina interna de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de La Habana.

por activación enzimática determinada por esta hormona.¹

La GH es esencial para el crecimiento lineal normal, aumenta el número y tamaño de las células en el platillo epifisario. Su acción es menor sobre la maduración ósea, a diferencia de las hormonas tiroideas que determinan predominantemente esa acción.

La insulina activa también la síntesis proteica, y por su acción hipoglicémica favorece la liberación de GH.

Los andrógenos suprarrenales y gonadales estimulan el crecimiento lineal y la maduración esquelética, aunque esta última acción predomina.

Los andrógenos suprarrenales actúan también en la estimulación fisiológica del crecimiento y la maduración esquelética durante la adolescencia.²

Los estrógenos aumentan la síntesis proteica, intensifican la calcificación de la matriz ósea y estimulan la actividad de los osteoblastos. Aceleran la aparición de los centros epifisarios y el cierre de las epífisis. Al igual que los andrógenos tienen una acción mayor sobre la maduración esquelética que sobre el crecimiento lineal.

Los glucocorticoides están presentes en cantidades fisiológicas durante el período de crecimiento y desarrollo somático. La producción exagerada de éstos, inhibe el crecimiento por acción antianabólica, desvía los aminoácidos de la síntesis proteica, a la síntesis de carbohidratos y grasa.³ Ejercen también una inhibición de la secreción de GH.

El amplio espectro de parámetros fisiológicos regulados por los niveles sanguíneos de hormonas esteroides, plantea la interrogante de si existe un mecanismo de acción común a todos los órganos y sistemas, o si éste varía de acuerdo al lugar de acción.⁴

Es importante conocer cómo los andrógenos y esteroides anabólicos actúan en la formación de proteínas del tejido conectivo y la sustancia fundamental del tejido óseo.

El mecanismo por el que los andrógenos producen un efecto estimulador de la síntesis de mucopolisacáridos del cartilago y hueso, no está todavía bien diferenciada del efecto de otras hormonas.

La GH y la tiroxina poseen el mismo tipo de actividad que los andrógenos en aumentar la incorporación de S^{35} en el cartilago. Los glucocorticoides actúan en sentido contrario; es decir, inhiben la síntesis de condroitina y el crecimiento del cartilago en el desarrollo embriológico del fémur.⁵

Los estrógenos estimulan evidentemente no sólo la formación de sustancia orgánica fundamental, sino también la deposición de minerales en el hueso.

La retención mantenida de calcio y fósforo, cuando se administran andrógenos y esteroides anabólicos, entre otras cosas, es el resultado de una formación aumentada de matriz ósea.

Numerosos experimentos han demostrado que los andrógenos y esteroides anabólicos estimulan la síntesis de sulfato de condroitina en el tejido conectivo de huesos cicatrizados. La síntesis de ácido hialurónico es también estimulada por los andrógenos en la piel de ratas normales.

Los glucocorticoides no tienen acción catabólica, sino antianabólica; es decir, inhiben la síntesis de sustancia fundamental del tejido conectivo. La administración de glucocorticoides determina una osteoporosis generalizada.

II. *Acción de los esteroides sobre los cambios puberales, sistema reproductor y diferencias sexuales*

A la edad de 10 años los niños alcanzan aproximadamente un 80% de la talla

adulta y las niñas un 85%. Sin embargo, sólo han alcanzado un 55 y 59% del peso adulto, respectivamente.

El primer evento en la secuencia, inmediatamente antes de los cambios morfológicos puberales, es un aumento de secreción de gonadotrofinas, que antes de la pubertad se segrega en pequeñas cantidades. Este aumento se hace cada vez mayor en ambos sexos, en las niñas adquiere carácter cíclico.

*Rikfind, et al*⁶ midieron FSH y LH por bioensayo en orinas de niños escolares. Reportaron valores bajos de LH (0.4 UI/L) y FSH (2.2 UI/L) y notaron una elevación al doble de FSH y de 10 veces de LH desde la niñez a la adultez.

*Blizzard, et al*⁷ encontraron en niños, pequeñas cantidades de FSH y LH (2.3 UI/24 h) inmunológicamente reactivos en sangre y orina. La FSH y LH séricas parecen aumentar antes que se produzca el desarrollo sexual en los niños.

La elevación de FSH determina el desarrollo de los túbulos en el testículo y el folículo en el ovario. La elevación concomitante de LH, a su vez, determina la maduración de las células de Leydig en el intersticio testicular, con lo que inicia la secreción de testosterona.

Al mismo tiempo que comienza el estirón puberal, se produce un aumento de excreción de los 17Cs urinarios en ambos sexos.⁸ Las diferencias sexuales adultas se establecen más tarde, quizás determinado por las diferencias en la secreción de testosterona.

Estos hechos han sido estudiados en el ganado por *Lindner*.⁹ En la vena espermática de los terneros prepuberales se encuentra poca testosterona y una gran cantidad de androstenediona (precursor de testosterona). La androstenediona tiene una acción androgénica débil. En la pu-

bertad esta relación cambia, y predomina, entonces, la testosterona.

La inyección de HCG al ternero no determina un aumento en la conversión de androstenediona a testosterona, sino simplemente un aumento de secreción de la primera. Sin embargo, después de la pubertad, la inyección de HCG determina un aumento predominante de testosterona.

De estos hechos se concluye que en la pubertad las células de Leydig adquieren la capacidad de convertir la androstenediona en testosterona, presumiblemente, por un aumento de la enzima 17 β dehidrogenasa o del TPN.

Se desconoce la causa del estirón puberal de la talla durante la adolescencia. El exceso de crecimiento del macho sobre la hembra puede deberse a la testosterona.

La señal que inicia la secuencia de eventos en la pubertad es dada por el cerebro. *Harris y Jacobsen*¹⁰ demostraron que la hipófisis de una rata recién nacida, trasplantada a una rata adulta, comienza enseguida a funcionar como una hipófisis adulta. Por lo tanto, es el hipotálamo quien debe madurar antes que comience la pubertad.

El mecanismo de maduración ha sido estudiado en las ratas, donde se demostró que la rata macho segrega testosterona en el testículo en los primeros días del nacimiento, y que esta testosterona determina una diferenciación masculina irreversible en el cerebro. Si esta acción no se produce en el macho en los 5 primeros días, el cerebro queda irreversiblemente diferenciado como hembra.¹¹

Está bien establecido en las ratas¹² que la remoción de las gónadas en la infancia eleva las gonadotrofinas en la pituitaria y en la sangre. Basado en estos datos, *Wierff ten Bosch* sugirió que en el nacimiento, el hipotálamo está inhibido de

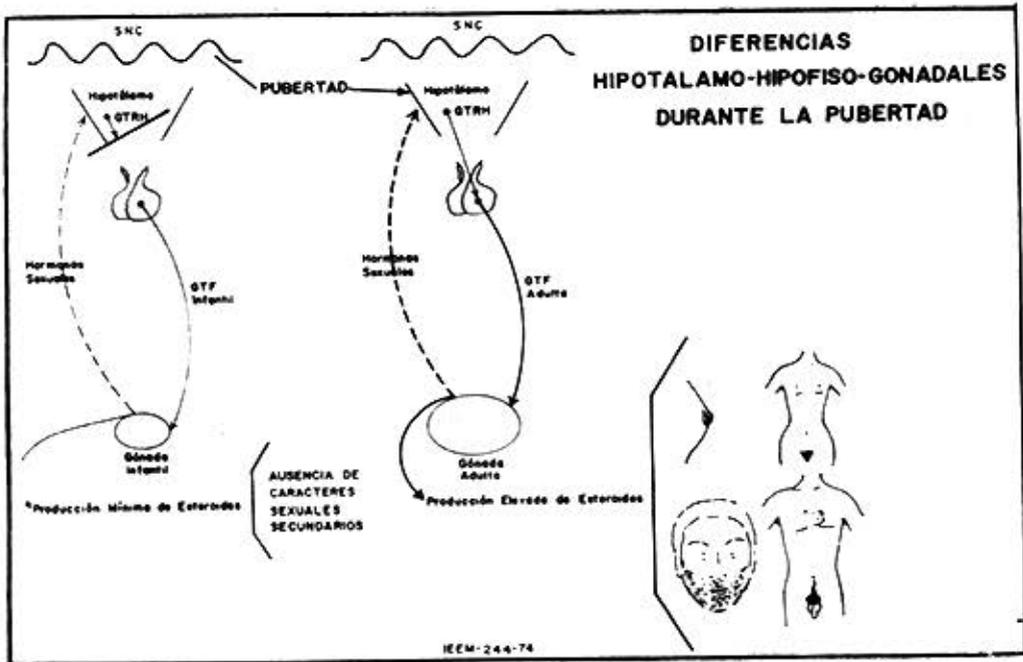


Fig. 1.

producir hormonas liberadoras de gonadotropinas por pequeñas cantidades de hormonas sexuales segregadas por las gónadas infantiles. Se establece un circuito de *feed-back*; las gonadotropinas se segregan en pequeñas cantidades, estimulan la secreción de hormonas sexuales a un bajo nivel, que a su vez inhibe el hipotálamo. En la pubertad se supone que las células hipotalámicas se hacen menos sensibles a las hormonas sexuales. Las pequeñas cantidades circulantes de éstas, cesarían de inhibir al hipotálamo que iniciaría la secreción de hormonas liberadoras de gonadotropinas y al estimular la hipófisis liberaría mayores cantidades de gonadotropinas que a su vez elevaría también el nivel de producción de hormonas sexuales hasta alcanzarse un nuevo equilibrio, ahora a un nivel más alto. Esta nueva tasa de producción de hormonas sexuales estimularía el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y el resto de los eventos

que se producen en la pubertad dependientes de las hormonas sexuales (fig. 1).

La secuencia de eventos en el desarrollo del sistema reproductor humano durante la pubertad tienen, como promedio, características fijas. La aceleración del crecimiento del pene comienza, como promedio, alrededor de los 13 años. El desarrollo completo del pene se produce alrededor de los 15 años.¹³

El primer signo de pubertad en el niño es usualmente una aceleración del crecimiento de los testículos y el escroto. Al mismo tiempo puede producirse, a veces, un crecimiento ligero del vello pubiano, aunque usualmente es más tardío. El estirón en talla y crecimiento peneano se produce un año después del desarrollo testicular. El crecimiento del testículo se debe predominantemente al aumento de la talla de los tubos seminíferos.

El vello axilar aparece dos años después del comienzo del crecimiento del vello

pubiano, conjuntamente con la aparición del vello facial.

En las niñas la aparición del "botón mamario" es como regla el primer signo de pubertad, aunque a veces es precedido por la aparición del vello pubiano. La menarquía es un evento tardío en la secuencia; se produce casi invariablemente después del "pico" del estirón puberal y aunque marca un estadio definitivo de maduración del desarrollo uterino no necesariamente, significa haber alcanzado una función reproductiva completa.

Los primeros ciclos con frecuencia son irregulares y anovulatorios. Existe frecuentemente un período de infertilidad adolescente que dura de 12 a 18 meses después de la menarquía. Lo mismo se produce en los monos y otros mamíferos.

Las diferencias en el crecimiento de huesos, músculos y grasa en la pubertad, aumenta considerablemente la distinta composición del cuerpo en ambos sexos. Los niños tienen un mayor aumento en la longitud y grosor de la cortical de los huesos, de forma tal que es posible determinar a qué sexo pertenece una radiografía de pantorrilla.

Existe un número de dimorfismos sexuales en el humano, como una mayor estatura y anchura de hombros en los hombres y unas caderas más anchas en las mujeres. Estos dimorfismos se producen predominantemente por los cambios puberales.

Existen otros, como las diferencias en los genitales externos, que están presentes desde el período fetal y otros, como el largo mayor del antebrazo en el macho, que se desarrolla continuamente a lo largo de todo el período de crecimiento.

La diferencia sexual en la apariencia pelviana se debe a una interesante combinación de mecanismos fetales y prepuberales. Al nacimiento la niña tiene mayor

los ángulos acetabular y subpúbico. Justamente antes de la pubertad aparece en ellas un nuevo centro de osificación, que por estimulación directa de los estrógenos determina una multiplicación de las células del cartilago que alcanza el ilion, *esquium* y pubis. Esto determina una mayor anchura de la pelvis.

El crecimiento en el macho de los hombros y el pecho, durante la pubertad, probablemente representa una respuesta a los andrógenos, del cartilago de los procesos acromial y coracoideo de la escápula, la extremidad esternal de la clavícula y la cabeza de las costillas. Parece que el cartilago, en áreas específicas, se especializa en responder específicamente a las hormonas sexuales.

Estas especificidades pueden perderse en el desarrollo filogenético. Así vemos que en el hombre, a diferencia del mono, se ha perdido la habilidad de crecimiento exagerado de los caninos en respuesta a los andrógenos.

Las características morfológicas de diferenciación sexual en ambos sexos que se producen en la pubertad, constituyen caracteres sexuales secundarios específicos por ser determinados por la secreción de hormonas sexuales. Algunos sirven más directamente que otros: el pene está directamente relacionado con la copulación, el ancho pelviano con el parto y la glándula mamaria con la lactación. La anchura de hombros y la fuerza muscular pudieran originalmente haberse usado en la copulación, pero adicionalmente sirve como mecanismo de defensa.

Las hormonas sexuales masculinas producen un aumento no solamente en el poder estático, sino también en la capacidad de los machos para realizar todo tipo de ejercicio fuerte y prolongado, incluyendo comer.

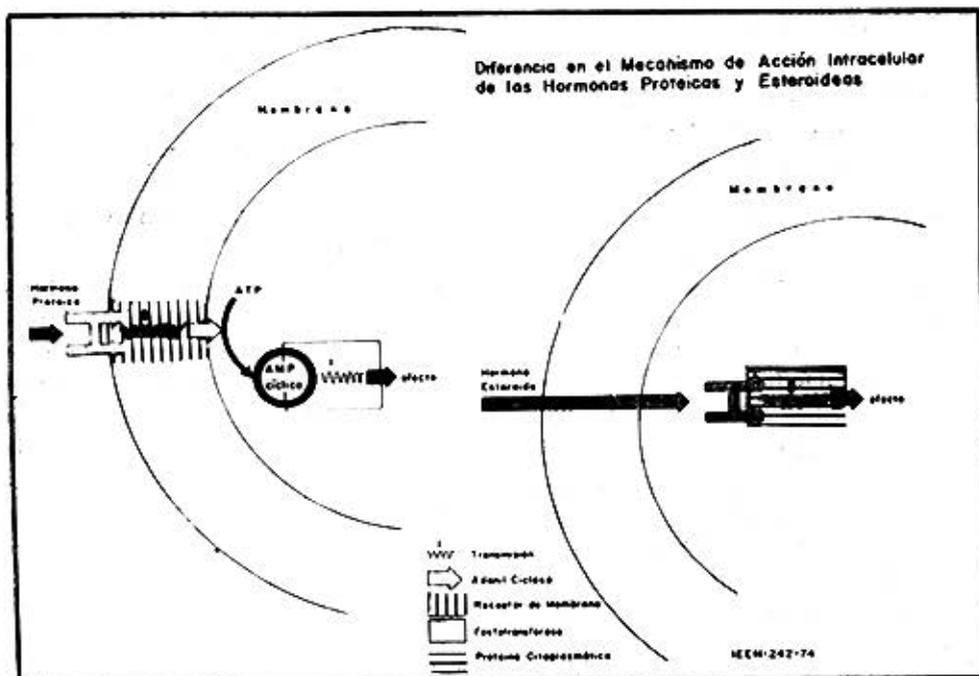


Fig. 2.

III. Mecanismo de acción de los esteroides.

El mecanismo de acción de una hormona es la forma en que se produce la acción recíproca entre la hormona y su receptor específico y el fenómeno que pone en movimiento la cadena de acontecimientos que se expresan finalmente en los diversos efectos hormonales.

Se han propuesto 4 teorías generales de la acción hormonal: 1) acción sobre las membranas; 2) acción sobre las enzimas; 3) acción sobre los genes; y 4) acción mediante la liberación controlada de iones u otras moléculas pequeñas.

A diferencia de las hormonas proteicas, que ejercen su acción a nivel de la membrana celular, las hormonas esteroides tienen una acción intracelular en los tejidos sensibles a sus efectos (fig. 2). Esta acción se ejerce sin producirse ninguna modificación química de la hormona; es por lo tanto, de carácter físico.

La acción hormonal puede ejercerse directamente por ella misma, o actuar ésta como prehormona; en ese caso necesita una transformación previa en otro metabolito, para ejercer su acción. Un ejemplo de esto lo constituye la testosterona, que actúa como tal sobre el músculo elevador del ano, o se convierte previamente en estradiol para ejercer sus efectos sobre el hipotálamo.

En las células sensibles a los esteroides se encuentran proteínas específicas que se unen al esteroide correspondiente con una gran afinidad. La especificidad de estas proteínas es muy precisa. En efecto, no se unen a esteroides que a pesar de encontrarse próximos a la hormona, químicamente tienen una actividad diferente.

Cuando el esteroide activo se ha unido a la proteína receptiva citoplasmática, el complejo migra al interior del núcleo donde se une a un "aceptor" (una proteína o DNA), para determinar el efecto celular

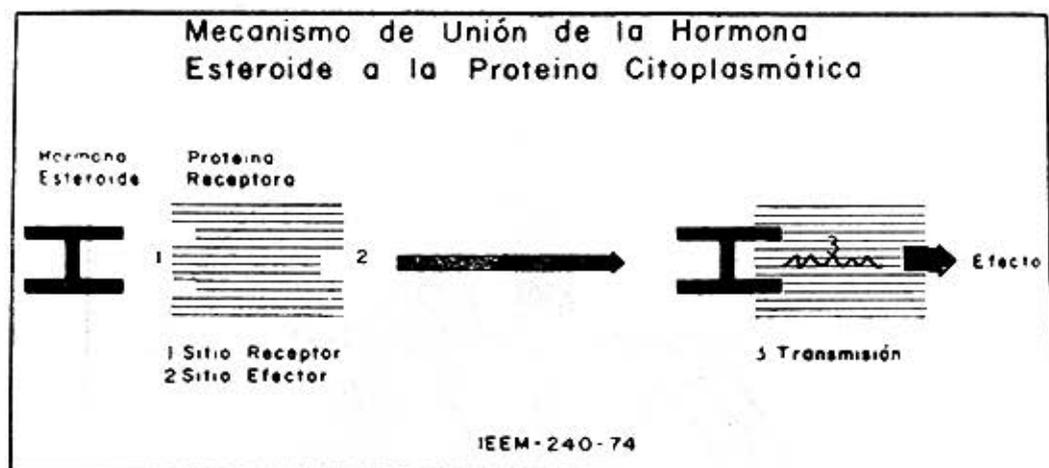


Fig. 3.

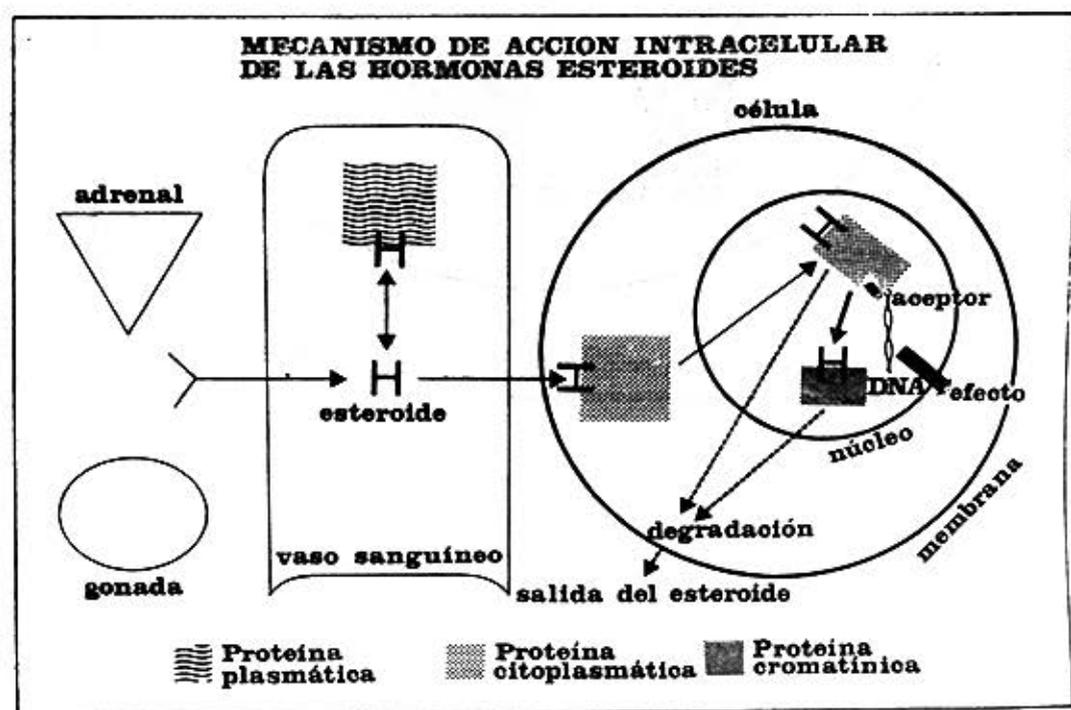


Fig. 4.

Hipótesis Sobre el Mecanismo de Efecto Tráfico del Esteroide

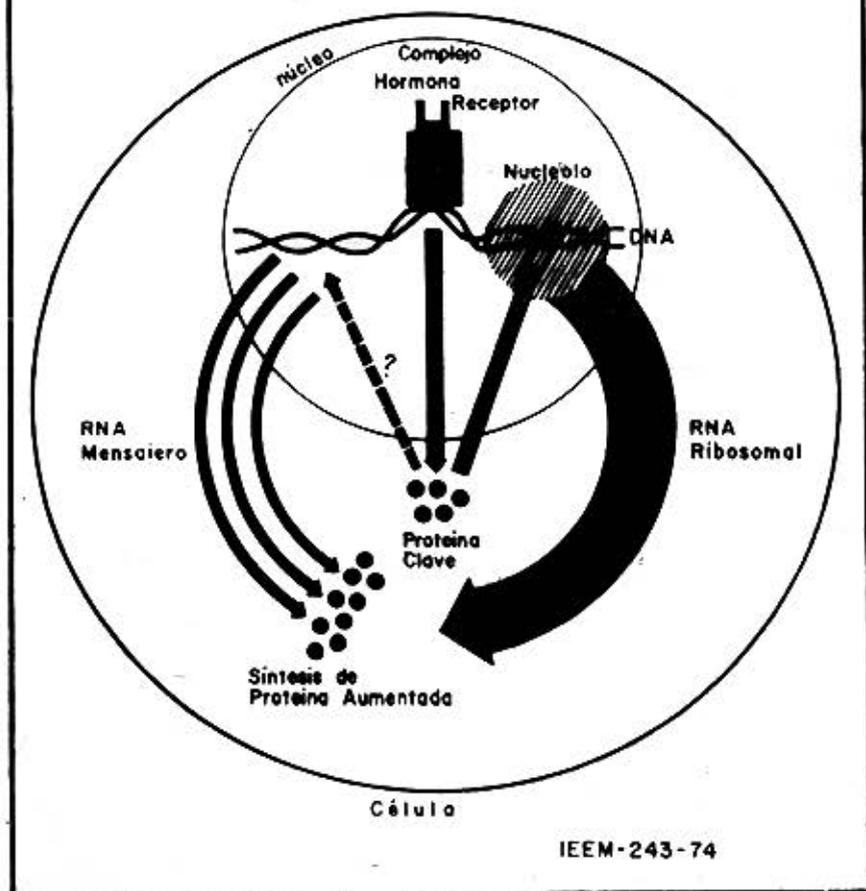


Fig. 5.

definitivo específico de la hormona (figura 3).

Las hormonas esteroideas, una vez introducidas en el núcleo, necesitan un mecanismo denominado "receptor" para realizar sus efectos. Este receptor específico reconoce y fija a la hormona en un sitio receptivo del mismo, transmitiendo el mensaje hormonal mediante un mecanismo de acoplamiento (transducción), a otro sitio efector del receptor (fig. 4).

La proteína receptiva citosoluble es por tanto, una molécula con la que interacciona el esteroide al llegar a la célula. La unión, translocación y ulterior adición nuclear se efectúa en algunos minutos.

*Beaulieu*¹¹ ha emitido una hipótesis que trata de explicar el efecto determinado por el complejo hormona-receptor sobre la actividad específica de un gen, tomando como base el estradiol entre las hormonas esteroideas.

De acuerdo con esta hipótesis se produce una modificación de la actividad de un gene mediante el complejo hormona-receptor, a cuyo nivel una polimerasa cataliza la síntesis de ADN mensajero que codifica una proteína de importancia clave (KIP). Esta proteína controla el desencadenamiento de una actividad ADN polimerasa aumentada que sintetiza ADN ribosomal, el que determinaría la síntesis de innumerables proteínas estructurales y enzimáticas implicadas en el crecimiento.

En segundo lugar, la KIP sería responsable de la puesta a disposición de los

ADN mensajeros de un aparato de transducción más activo (fig. 5).

Esta hipótesis está en contradicción con aquella que supone un "repressor periférico", controla negativamente la expresión de los ADN mensajeros, cuyo efecto anula la hormona.¹⁵

IV. Disfunción esteroide y crecimiento

Las hormonas esteroideas son capaces de afectar el desarrollo somático y crecimiento en el curso de algunas patologías que alteran sus producción.

CUADRO
TRASTORNOS DEL CRECIMIENTO POR ALTERACION
EN LA PRODUCCION DE ESTEROIDES

Glándula	Patología prepuberal	Función esteroide Aumen- tada	Dismi- nuida	Alteración del crecimiento
Suprarrenal	Síndrome de Cushing	x		Déficit
	Hiperplasia adrenal congénita	x		"
	Tumor adrenal virilizante	x		"
	Tumor adrenal feminizante	x		"
	Enfermedad de Addison		x	"
Testículos	Teratoma testicular	x		Déficit
	Tumor de células de Leydig	x		"
	Hipogonadismos secundarios		x	Exceso
	Hipogonadismos primarios		x	"
	Síndrome de Klinefelter		x	"
	Síndrome de Reifenstein		x	"
	Castración prepuberal		x	"
	Testículo rudimentario		x	"
Anorquia		x	"	
Ovarios	Tumor de células granulosas	x		Déficit
	Luteoma ovárico	x		"
	Teratoma ovárico	x		"
	Corioepitelioma	x		"
	Hipogonadismos secundarios		x	Exceso
	Hipogonadismos primarios		x	"
Otros	Tumores cerebrales	x		Déficit
	Encefalitis	x		"
	Displasia fibrosa poliostótica	x		"
	Tumores secretores de gonadotrofinas	x		"
	Administración de glucocorticoides	x		"
	Administración de sexoesteroides	x		"

Esta afectación varía de acuerdo al sexo del paciente, producción del esteroide aumentada o disminuida y característica de la hormona alterada (glucocorticoide o sexoesteroide).¹⁶

En el cuadro se resumen las distintas patologías capaces de alterar el crecimiento somático.

La presencia de un aumento exagerado de los glucocorticoides por producción endógena o administración exógena, determina una disminución del crecimiento somático.

La producción exagerada de esteroides sexuales, sean de origen suprarrenal, ovárico o testicular, producen un crecimiento acelerado de las estructuras óseas con cie-

rra epifisario precoz, y determinan una baja talla. Esto puede producirse también por administración exógena de esteroides sexuales o anabólicos.

Contrariamente, cualquier déficit de producción de esteroides gonadales, masculinos o femeninos, es capaz de determinar un aumento exagerado de la talla con proporciones eunucoideas.

En los casos de disgenesia gonadal y en el síndrome de Turner masculino, a pesar de existir un déficit de función de las gónadas, se observa con frecuencia una baja talla por la asociación de otros factores de carácter genético que afectan el crecimiento óseo.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—*Daughaday, W. H.* Adenohipofisis. En: Tratado de Endocrinología, 3ra. Edición, de Robert H. Williams. Salvat Editores, S.A., Barcelona-Madrid-Buenos Aires-México-Caracas-Bogotá-Quito-Río de Janeiro-Santiago de Chile, p. 27, 1969.
- 2.—*Giell, R.* Temas de endocrinología infantil. Ed. Espasa, Barcelona, p. 17, 1973.
- 3.—*Kenny, F. M.* Adrenal function in adolescence. In: Adolescent endocrinology, Ed. Felix P. Heald and Wellington Hung. Ed. Butterworths, London. Appleton-Century-Crofts, Educational-Division/Meredith Corp., New York, p. 127, 1970.
- 4.—*Dorfman, R. I.* Mechanism of action of steroid hormones: androgens. In: Mechanism of action of steroid hormones, Ed. by Claude A. Villee and Lewis L. Engel. Symposium Publication Division, Ed. Pergamon Press, New York, Oxford, London, Paris, p. 148, 1961.
- 5.—*Krüskenper, H. L.* Anabolic steroids. Ed. Academic Press, New York and London, p. 31, 1968.
- 6.—*Riklind, A. B., et al.* Follicle stimulating hormone (LH) in the urine of prepubertal children. J Clin Invest 46: 1925, 1967.
- 7.—*Blizard, R. M., et al.* Recent developments in the study of gonadotropin secretion in adolescence. In: Adolescent endocrinology, Ed. Felix P. Heald and Wellington Hung. Ed. Butterworths, London, Appleton-Century-Crofts, Educational Division/Meredith Corp., New York, p. 1, 1970.
- 8.—*Zarrow, M. X., et al.* Experimental endocrinology, Chap 5. Ed. Academic Press, New York and London, p. 125, 1964.
- 9.—*Lindner, H. R.* Androgens and related compounds in the spermatic vein blood of domestic animals. II. Species-linked differences in the metabolism of androstenedione in blood. J Endocrinol 23: 161, 1961.
- 10.—*Harris, G. W., D. Jacobsohn.* Functional grafts of the anterior pituitary gland. Proc Roy Soc B139: 263, 1952.
- 11.—*Critchlow, V. M. E. Bar-Sela.* Control of the onset of puberty. In: Neuroendocrinology, Vol. 2. Ed. by Luciano Martini and William F. Ganong. Ed. Academic Press, New York and London, p. 101, 1967.
- 12.—*Donovan, B. T., J. J. Werff ten Bosch.* The hypothalamus and sexual maturation in the rat. J Physiol 147: 78, 1959.
- 13.—*Tanner, J. M.* Puberty. In: Advances in reproductive physiology, Vol. 2. Ed. by Anne McLaren. Logos Press, Academic Press, New York, London, p. 311, 1967.
- 14.—*Baulieu, E.* Les hormones sexuelles stéroïdes. La Recherche 3: 525, 1972.
- 15.—*Tomkins, G., et al.* Control of specific gene expressions in higher organisms. Science 166: 1474, 1969.
- 16.—*Wilkins, L.* The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence. Third Edition, Ed. Charles C. Thomas Publisher, Springfield, Illinois, U.S.A., p. 160, 1966.

Recibido el trabajo: febrero 7, 1975.