

Endocrinología del crecimiento y la pubertad*

Por el Dr.:

RICARDO GÜELL**

Güell R.: *Endocrinología del crecimiento y la pubertad*. Rev Cub Ped 55: 4, 1983.

El crecimiento y la pubertad constituyen procesos extraordinariamente complejos, en los que participan multitud de hormonas, las que a semejanza de las piezas de un rompecabezas ninguna hormona es más importante que la otra para la obtención del resultado final. Todas las hormonas son responsables de mantener un equilibrio adecuado y cualquier variación fuera de lo normal origina trastornos en los procesos del crecimiento y la pubertad. Es indudable la acción estimuladora que sobre el crecimiento lineal ejerce la GH, las somatomedinas y la insulina en la niñez, época de la vida en que las hormonas tiroideas son imprescindibles para la maduración esquelética y del sistema nervioso. Mientras que en la pubertad los esteroides sexuales, son responsables de la aparición de los caracteres sexuales secundarios, el estirón puberal y la fusión de la epifisis. Aún cuando no ha sido motivo de esta revisión, no se nos escapa la importante acción permisiva y coordinada que sobre los procesos del crecimiento y la pubertad tienen hormonas tales como la vasopresina, la parathormona, la vitamina D, la aldosterona y la melatonina. Quedan muchas interrogantes que aclarar en la comprensión de estos procesos. Esperamos que los conocimientos que sobre el control y la acción de las hormonas aporta el estudio de los receptores hormonales, contribuyan a abrir nuevas perspectivas en este campo.

El crecimiento es una propiedad inherente a la vida y una característica evidente del individuo no adulto de cualquier especie, de forma tal que el personal que trabaja con niños considera el crecimiento como algo obvio.

La pediatría establece que "crecimiento" es el progreso del organismo en dimensiones longitudinales y que es la resultante de la multiplicación celular y de la aposición de sustancias intercelulares. En cambio "desarrollo" se refiere al aumento en madurez de estructuras y funciones, asociado con el crecimiento.

En realidad, no es posible una distinción precisa entre crecimiento y desarrollo, por ello es que emplear ambos términos a la vez proporciona una idea más amplia que el uso de cualquiera de los dos por separado. Ambos progresos se realizan simultáneamente, aunque en un momento

* Conferencia dictada en el II Curso Cubano-Soviético de Endocrinología. Ciudad de La Habana, diciembre de 1981.

** Endocrinólogo, especialista de I grado del Instituto Nacional de Endocrinología y Metabolismo.

dado pueda existir desarrollo con pocos cambios de tamaño o crecimiento rápido con escasa diferencia funcional.

A pesar de que el crecimiento y el desarrollo se producen continuamente desde la concepción hasta la madurez, no proceden de una manera uniforme, ni tampoco a impulsos desordenados de una época a otra. Existen fluctuaciones irregulares mínimas en la velocidad de crecimiento en los niños, en períodos predecibles y con un arreglo característico y específico para la especie humana. Las principales peculiaridades de estas fluctuaciones involucran dos ciclos de crecimiento rápido, separados por uno menos activo pero más uniforme. Estos dos ciclos están constituidos por una fase de aceleración que alcanza hasta el máximo, seguida inmediatamente por otra fase de desaceleración que llega hasta un mínimo o hasta la total cesación según el caso.

El primero de estos ciclos se inicia en el momento de la concepción y para la talla, culmina al final del segundo trimestre de vida intrauterina, y en el caso del peso, poco antes del nacimiento. Las fases de desaceleración, en ambos casos, se extienden hasta alrededor de los dos años de edad.

El segundo período o ciclo comienza simultáneamente con la adolescencia y termina con el final del crecimiento en la pubertad. La pubertad se define como la época de la vida en que hacen su aparición los caracteres sexuales secundarios y se adquiere la facultad de reproducirse.¹

En este segundo ciclo las alteraciones en peso y talla ocurren de una manera inversa a las del primero, es decir, comienzan más temprano y son de mayor magnitud en el peso que en la estatura.

El período relativamente lento y uniforme que separa a estos dos ciclos principales, se caracteriza esencialmente por el progreso de la circunferencia del tronco y de los miembros y se refleja en el crecimiento del tejido subcutáneo, de los músculos, de los diámetros transversales de los huesos.

Es menester tomar en consideración que, simultáneamente con el crecimiento del organismo como un todo, ocurren modificaciones hísticas y sistémicas que necesariamente no corresponden con las de ese crecimiento global. El crecimiento del sistema nervioso evidencia grandes velocidades en las primeras épocas de la vida extrauterina, mientras el sistema gonadal no registra cambios importantes en volumen, sino hasta la adolescencia.

Para que el crecimiento y el desarrollo se susciten, deben intervenir factores que ocurren dentro del propio individuo a los que se les ha llamado intrínsecos, y factores fuera de él conocidos como extrínsecos. Estos pueden manifestar su influencia tempranamente, desde la etapa intrauterina, y ser indistinguibles de los intrínsecos por nuestros actuales métodos de estudio. Enfermedades maternas, anomalías placentarias y sustancias medicamentosas pueden ser citadas como ejemplo de elementos extrínsecos al producto, susceptibles de desviar el patrón intrínseco de

crecimiento. Entre los factores intrínsecos se destacan los genéticos, evidentemente, no sólo como concepto de alteraciones a nivel de toscas irregularidades cromosómicas, sino de genes. De aceptarse que un gen es aquella mínima proporción de nucleótidos en el código DNA susceptible de motivar la producción de un polipéptido específico, y que este polipéptido forma parte importante de las enzimas que a su vez regulan las velocidades de las reacciones bioquímicas del organismo se comprendería, sin gran dificultad, que la anomalía de uno a varios genes en los padres puedan conducir a diferentes patrones de crecimiento en los hijos y no sólo esto, sino que las características de especie y de familia se transmiten por medio de estos factores genéticos, intrínsecos. También intrínsecos son los factores hormonales, producidos en un período fetal más tardío y, desde entonces, por las glándulas de secreción interna. Sobre estas estructuras recae de manera importante el efecto en el crecimiento y desarrollo. El sistema nervioso participa igualmente de manera relevante. Los factores genéticos continúan su influencia en el crecimiento, bien por acción directa sobre los órganos terminales, o indirectamente por medio de las glándulas endocrinas del sistema nervioso o del metabolismo.

Las influencias genéticas pueden causar variaciones constitucionales de las glándulas de secreción interna que, a su vez, pueden producir variaciones constitucionales del organismo, diferencias en la fecha de aparición y peculiaridades de la pubertad y otros. Además los genes pueden originar modificaciones del sistema nervioso que por intermedio de su acción sobre las glándulas endocrinas pueden suscitar diferencias en las respuestas de los órganos terminales. Así el hipotálamo parece dictar la orden de iniciación de la pubertad.

Es del todo probable que, tanto los genes, como el tejido nervioso, como el sistema endocrino, actúen por medio del sistema enzimático y que éste, a su vez, modifique las acciones de aquéllos.

Entre los actores extrínsecos que influyen en el proceso del crecimiento y desarrollo y cuyas acciones lo propician o entorpecen, deben mencionarse los nutricionales, los higiénicos y los morbosos. Es un hecho de observación irrefutable, que ha existido un progreso secular en la estatura de la especie humana y es posible que este fenómeno sea causado por una minimización progresiva y paulatina de los factores extrínsecos negativos, es decir, que cada vez la nutrición es más adecuada, la higiene más propicia y las enfermedades menos abundantes y de curso más breve.²

Una vez en posesión de estos elementales conocimientos teóricos en relación con el crecimiento somático, nos proponemos revisar el efecto de un grupo de hormonas que de una manera directa y relevante intervienen en los complejos procesos del crecimiento somático y la pubertad.

La estatura definitiva alcanzada por un individuo depende no sólo del ritmo de crecimiento, sino de la duración de éste, lo que se determina por la fusión epifisaria. De manera simplista hemos representado en la figura las porciones del cartilago de crecimiento de los huesos largos y las hormonas que actúan a nivel de éstas.³

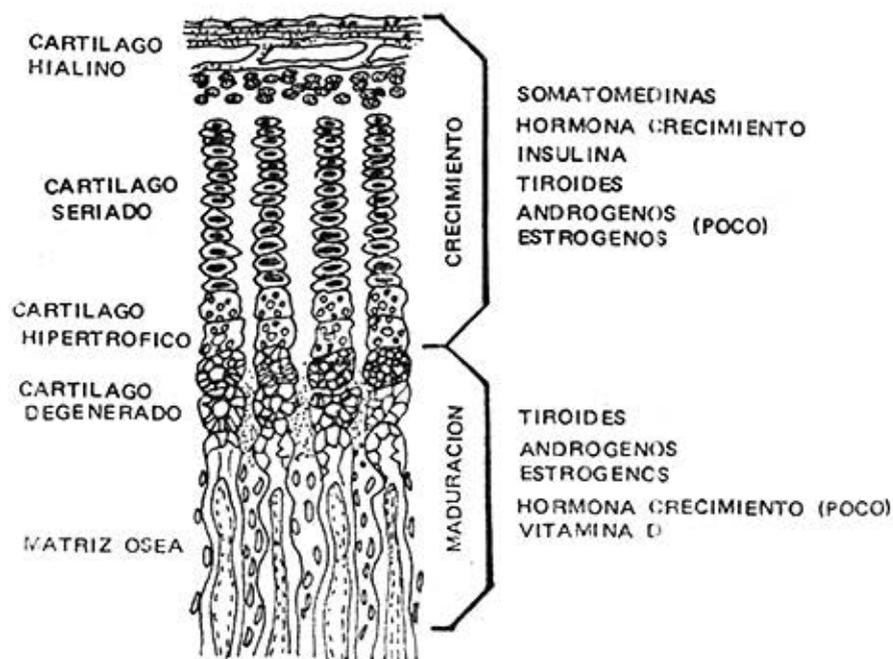


Figura
Cartilago de crecimiento y hormonas que sobre él actúan.

Hormona de crecimiento y somatomedinas

La importancia de la hormona hipofisaria del crecimiento (GH) en la regulación de éste fue confirmada desde las primeras observaciones en que los primeros extractos hipofisarios pueden corregir los déficits en talla, y aun producir gigantismo en animales posthipofisectomizados.⁴

El primer bioensayo utilizado fue el de respuesta del cartílago tibial a los extractos hipofisarios.⁴ Más recientemente, las técnicas de radioinmunoensayo permiten determinar los niveles de GH en suero y además hacen posible precisar el diagnóstico de trastornos en la liberación de esta hormona⁵ y su apropiado tratamiento.

Desafortunadamente el hombre sólo responde al tratamiento con GH extraído de hipófisis humana.⁶

La hormona de crecimiento humana (hGH), es una cadena polipeptídica de 191 aminoácidos con dos enlaces disulfídicos.⁷

Aunque la estructura de la hGH es única, ésta muestra áreas estructuralmente semejantes a otras GH de diferentes mamíferos y no se pierden las esperanzas de encontrar otras hormonas con componentes biológicamente activos, semejantes, que puedan ser utilizados en el tratamiento humano. La GH endógena existe en el plasma en dos o más formas

diferentes, tanto molecular como en la actividad biológica, y algunas de las formas detectables por RIA pueden ser biológicamente inactivas.⁸

La acción inmediata de la GH cuando se usa en dosis suprafisiológicas es semejante a la de la insulina: aumenta la captación de glucosa y aminoácidos por el músculo y el tejido adiposo. Presumiblemente, esta acción es directa entre la hormona y sus receptores de membrana. La administración de cantidades fisiológicas de GH provoca efectos que se retrasan en su aparición por varias horas y pueden ser bloqueados por inhibidores de la síntesis de RNA. Esos "efectos retrasados" incluyen inhibición de la captación y oxidación de glucosa, aumento de la incorporación de aminoácidos a proteínas, aumento de la movilización de ácidos grasos y aumento en la secreción de insulina.

Estos efectos retrasados de la GH no son por acción directa de la hormona, sino mediados por uno o más factores de crecimiento (somatomedinas) y a nivel del cartílago de crecimiento, producen aumento en el número de condrocitos e incorporación de sulfato al proteoglicán de la matriz cartilaginosa.

Las somatomedinas (SMs) constituyen un grupo de polipéptidos con actividad promotora del crecimiento, demostrada tanto *in vitro* como *in vivo*, cuya síntesis es regulada por la GH y cuyas principales acciones son: promover la síntesis de DNA, RNA y proteínas en el cartílago.

Las SMs producen efectos muy similares a la insulina, que estimulan el transporte de glucosa y aminoácidos y promueven la oxidación de la glucosa y la síntesis de los lípidos. Por otra parte las SMs son capaces de unirse a los receptores de la insulina en los condrocitos, adipocitos y membranas de los hepatocitos. Sin embargo, existe un número de receptores de "crecimiento" en diferentes tejidos que sólo interaccionan con las SMs para promover el crecimiento.⁹

Existe obviamente un paradójico efecto entre las acciones similares a la insulina que tienen las SMs *in vitro* y el efecto contra-insulina que tiene la GH *in vivo*.

En el humano, dos formas químicas de somatomedinas han sido aisladas y su secuencia de aminoácidos establecida: la somatomedina C (SM-C) y el factor insulínico de crecimiento (IGF-I), ambos péptidos básicos con secuencias semejantes, y la otra somatomedina caracterizada es el factor insulínico de crecimiento II (IGF-II). La SM-C/IGF-I es más GH dependiente y más activa a nivel del cartílago que la IGF-II, que es más abundante en el suero y más semejante a la insulina en sus acciones. La somatomedina A aún no ha sido clasificada.¹⁰

Las SMs son generadas probablemente en el hígado, aunque varios tejidos, músculo, riñón, pulmón, intestino, cerebro, parecen contribuir también a su generación en forma limitada; ellas circulan en el plasma unidas a una proteína cuya síntesis parece depender también de la GH.¹¹

Su modelo operacional parece corresponder al autocrino o al paracrino, aunque no puede descartarse el endocrino.¹⁰ En el modelo clásico endo-

crino, las hormonas son secretadas al torrente circulatorio y llevadas a tejidos "diana" distantes donde actúan. En el modelo paracrino, los factores hormonales son secretados localmente y actúan sobre los tejidos de la vecindad, mientras en el modelo autocrino las células producen sus propios factores hormonales.

La introducción de los radioinmunoensayos (RIA) en la determinación de los niveles séricos de GH han permitido el estudio de su liberación y los factores que influyen en ella. Son muchos y variados los factores que influyen y estimulan la secreción de GH y que se usan para el diagnóstico de la deficiencia de esta hormona: sueño, ejercicios, estrés, ingestión de proteínas, hipoglicemia, disminución de los ácidos grasos libres, administración de arginina, glucagón, vasopresina, L-Dopa, propranolol, alfa-estimuladores,¹² Todos estos estímulos parecen operar por medio de mecanismos neurales, con un control de la síntesis y liberación de la hormona.

La secreción de GH por la hipófisis es objeto de una regulación precisa por parte del sistema nervioso central y corre a cargo de por lo menos dos hormonas o factores hipotalámicos: el factor liberador de GH (GHRF), que no ha sido identificado aún, y la somatostatina u hormona inhibidora de la liberación de GH, que inhibe a su vez la liberación de TSH, glucagón e insulina, ambas sustancias producidas en las neuronas peptidérgicas de la región inferointerna del hipotálamo.¹³ La norepinefrina, la dopamina y la serotonina son neurotransmisores que controlan la liberación de la GH.¹³

Dos mecanismos de servoalimentación regulan la liberación normal, uno de asa corta, regido por los mismos niveles de GH que actúan al nivel hipotalámico o hipofisario y otro de asa larga que se regula por medio de los niveles de somatomedinas como se puede inferir del llamado nanismo tipo "Larón", donde existen altos niveles de GH con baja generación de SMs.¹⁴

Las concentraciones basales de GH en el suero de niños y adultos oscilan entre 1 a 5 ng/mg (2-10 mIU/l). Cuando los niveles en suero son medidos a intervalos breves durante el día y la noche, muestran variaciones que indican una liberación periódica intermitente, resultado de un mecanismo neural rítmico y la superimposición de los efectos del sueño, estrés, hipoglicemia, ejercicios y variaciones en los niveles de aminoácidos y ácidos grasos. Los valores más importantes se producen en el período de sueño profundo (período de ondas lentas). Tanto el número como el rango de estas liberaciones periódicas varía según la edad: son máximos durante la pubertad y se aproximan a cero en la vejez.

Es evidente que en los períodos prepuberales sólo se libera GH de manera periódica durante el sueño profundo.¹⁵

Los niveles plasmáticos de actividad de SMs son muy bajos en el recién nacido, posiblemente como respuesta a los efectos supresivos de los altos niveles de estrógenos placentarios sobre la generación de SMs

o a bajos niveles de su proteína transportadora. Durante la primera semana de vida los niveles de SMS se elevan para descender posteriormente con los valores de GH. La secreción periódica de GH en relación con el sueño se establece después del tercer mes de vida.¹⁶

En el primer año de vida la GH tiene una importante función en el mantenimiento de la normoglicemia durante el ayuno y no parece esencial para el crecimiento somático hasta después de este primer año. En este período la generación de SMS parece independiente del control de la GH. En el niño normal los niveles de actividad SMS en el plasma permanecen constantes durante la vida en relación con el volumen corporal. Existen evidencias que los niveles de liberación de GH aumentan en la pubertad.¹⁵ La administración de sexo-esteroides también aumenta la liberación de GH.^{17,18}

En niños con déficit de GH los niveles plasmáticos de SMS están bajos y se elevan con la administración exógena de GH, promoviendo un crecimiento normal. Sin embargo, en niños con cardiopatías congénitas o nefropatías crónicas la generación de somatomedinas se afecta, aun cuando los niveles de GH son normales.

Existe una efectiva relación entre los niveles de SMS y la velocidad de crecimiento en el niño sano, y es posible que los cambios en la eficiencia de la generación de SMS o en la función de sus receptores, más que los cambios en la liberación de GH, constituyan el mecanismo mediante el cual los factores genéticos y ambientales influyan sobre la talla final.¹⁹

La GH tiene una importante función en mantener la homeostasis y el metabolismo energético durante el ayuno prolongado, de aquí que en la malnutrición crónica existan niveles muy altos de GH en plasmas aun cuando esté disminuida su liberación como respuesta a estímulos.

Los niveles de SMS en los desnutridos son bajos y se ha encontrado un factor en el plasma de estos niños que inhibe la generación de SMS.²⁰ En los obesos, por el contrario, la respuesta de GH a estímulos está disminuida pero la actividad SMS permanece normal.²⁰ Por otra parte, altos niveles de prolactina en sujetos con déficit de GH, secundario a tumores de la hipófisis, elevan al nivel normal las concentraciones de SMS y promueven el crecimiento.²¹ Recientemente fue comunicada la existencia de un sujeto que no crecía a pesar de niveles normales de GH y SMS, y se consideró como un déficit en los receptores de éstos.²²

Insulina

Es bien conocido que la insulina estimula la síntesis proteica y puede estimular *in vitro* el crecimiento del cartilago y otras células. Por otra parte, si bien la insulina no es un mediador obligado para la acción de la GH, ésta precisa de la presencia de insulina para su completa expresión. Además es conocido que la GH estimula la liberación de insulina al igual que lo hace con las somatomedinas.

Tanto la insulina como las somatomedinas disminuyen la actividad adenilciclase y es posible que actúen sinérgicamente al regular el creci-

miento celular, no sólo por sus efectos sobre los nutrientes, sino por cambios en la concentración intracelular de los nucleótidos.²³

Durante la niñez y la pubertad no cambian significativamente ni la tolerancia a la glucosa ni la liberación de insulina a una sobrecarga de glucosa, de igual modo no existen evidencias de cambios en la concentración y sensibilidad de los receptores a la insulina durante el crecimiento.²⁴

Es conocido que la insulinopenia está asociada a pobre crecimiento, mientras el hiperinsulinismo se asocia al crecimiento acelerado.²⁵

En niños con déficit de GH, los niveles de insulina y su respuesta a estímulos son también deficientes.²⁶ En el niño diabético descompensado con retraso de crecimiento, podemos encontrar bajos niveles de somatomedina, aun cuando los niveles de hormona de crecimiento pueden ser normales.^{27,28} En la malnutrición severa la secreción de insulina está disminuida al igual que el crecimiento, mientras que en los niños obesos vemos hiperinsulinismo y altas tallas, aun cuando la liberación de GH puede estar deprimida.²⁹ Recientes trabajos demuestran que el hiperinsulinismo puede estimular la generación de somatomedina aun en ausencia de GH.³⁰

Prolactina

Filogenéticamente es la más vieja de todas las hormonas hipofisarias, razón por la cual tiene una increíble diversidad de acciones entre los diferentes vertebrados. En el hombre su función principal es la lactación y aunque en algunos niños hipopituitarios su administración puede repetir alguna de las acciones metabólicas de la GH, no se ha observado ninguna acción sobre el crecimiento lineal.³¹ Sin embargo, para hacer más confusa e interesante la función que esta hormona puede desempeñar en el crecimiento humano, trabajos recientes han demostrado que la prolactina puede estimular la generación de somatomedinas hasta niveles normales, en pacientes con déficit de GH, secundarios a tumores hipofisarios, lo que no ocurre en sujetos normales sin déficit de GH.²¹ Lo que sugiere, que en el humano la prolactina es un débil estimulador de la generación de somatomedinas y su diferencia en potencia con la GH puede ser explicada por la diferente especificidad de cada una de estas hormonas para unirse con los receptores específicos.¹⁰ Aunque han aparecido publicados estudios de pacientes con hiperprolactinemia y niveles normales de somatomedinas C asociados al crecimiento normal.³²

Su concentración sérica es elevada en el recién nacido (200 µg/l) y cae a niveles basales (5 µg/l) en las primeras semanas de vida. A todas las edades hay aumento en la liberación de prolactina durante el sueño y mientras sus niveles no cambian en el varón durante la vida, en la hembra hay un aumento gradual de éstos desde la pubertad hasta la adultez (10 µg/l).³³ Las concentraciones séricas de prolactina no se modifican en los déficits idiopáticos de GH.

No está clara aún, la función que la prolactina puede desempeñar en la pubertad, son todavía facetas poco estudiadas de esta hormona, su acción estimuladora de la fase renal, del metabolismo de la vitamina D y la presencia de receptores a la prolactina en la corteza adrenal.³⁴

Hormonas tiroideas

La tiroxina (T4) y la triyodotironina (T3) son esenciales para el crecimiento y desarrollo normales. Su déficit se manifiesta en un general retraso del crecimiento y la maduración con una marcada reducción de la velocidad de división celular en los tejidos en crecimiento,³⁵ mientras el tratamiento sustitutivo con estas hormonas mejora la síntesis proteica y se recobra el ritmo de crecimiento normal.³⁶ Aunque estas manifestaciones clínicas del déficit o exceso de las hormonas tiroideas son bien reconocidas, su acción al nivel celular aún no es bien conocida, pues éstas aun cuando estimulan el crecimiento celular *in vitro* si se usan en cantidades excesivas, inhiben éste.³⁷

La mayoría de las evidencias basan estas acciones en un locus nuclear con una acción y nivel transcripcional para el efecto relacionado con la promoción del crecimiento, mientras su acción termogénica y energética, depende de un efecto directo de la hormona al nivel de las mitocondrias.³⁷

Las hormonas tiroideas refuerzan los efectos de la GH sobre el crecimiento lineal, mientras que en ausencia de GH solamente actúan sobre la maduración esquelética sin promover éste.³⁸ Además, en los niños hipotiroideos existe disminución en la liberación de GH que mejora con tratamiento sustitutivo tiroideo.³⁶ Underwood¹⁰ describe niveles bajos de somatomedina C en los hipotiroideos severos. También se ha informado disminución en la liberación de GH en el hipertiroidismo, a pesar de que el crecimiento lineal puede estar acelerado.³⁹

Las concentraciones de hormonas tiroideas permanecen durante la niñez en niveles ligeramente superiores a los que se observan en el adulto. Un período transitorio de hiperactividad tiroidea se observa en el recién nacido.⁴⁰ En la pubertad los resultados son contradictorios y algunos consideran como no significativos los cambios que se observan en la función tiroidea y en el metabolismo de las hormonas tiroideas,⁴¹ mientras otros han descrito aumento en los niveles de TSH. En nuestro medio Navarro y Alavez⁴² han encontrado disminución en la eliminación de iodo por la orina en la pubertad y lo asocian con una mayor actividad de la glándula tiroides en esa época de la vida.

Glucocorticoides

La producción normal de glucocorticoides es esencial para la vida, pero éstos no parecen desempeñar una función importante en el crecimiento. Sin embargo, cuando los glucocorticoides se producen en exceso (enfermedad de Cushing o por iatrogenia y terapéutica), entonces se presenta

retraso del crecimiento y la maduración por acción directa de los glucocorticoides sobre el cartílago de crecimiento o actúan como antagonistas de la hormona del crecimiento, bien porque suprime su liberación por la hipófisis o por sus efectos periféricos en el cartílago. El cortisol es la principal hormona glucocorticoide en el humano y el 10% es metabólicamente activa, mientras el resto se une a una globulina transportadora específica (transcortina) u otras proteínas del suero. Su acción difiere de los esteroides sexuales, se une a su receptor citoplasmático y entonces es transportado al núcleo para iniciar la síntesis de un nuevo mRNA el cual, a su vez, origina la proteína que efectúa las acciones metabólicas específicas de estas hormonas. Uno de sus efectos principales, es la reducción de la síntesis proteica con reducción de la masa muscular y de la formación ósea.⁴³ Por otra parte, el exceso de corticoides disminuye la liberación de GH relacionada con el sueño y suprime la liberación de GH ante estímulos como la hipoglicemia. Además, antagoniza la acción anabólica de la GH e inhibe la generación de somatomedinas y la respuesta del cartílago de crecimiento a éstos.

La secreción de ACTH y por ende del cortisol es episódica, con episodios más frecuentes por la mañana temprano. Durante la niñez y la pubertad, la producción de cortisol aumenta en relación con la masa corporal. Los niveles séricos de cortisol permanecen relativamente en concentraciones constantes, aunque después de la pubertad existe una discreta elevación en los varones.⁴⁴ En los obesos los niveles de cortisol están elevados en relación con el peso corporal, mientras en los desnutridos existe una disminución de la producción de corticoides, aunque los niveles séricos están aumentados dada la reducción en el metabolismo de los esteroides que se presentan en ese estado.⁴⁵

Esteroides sexuales

Los esteroides sexuales son responsables de los complejos cambios que se presentan durante la pubertad. Las gónadas y en menor grado las adrenales sintetizan varios esteroides sexuales, los que podemos clasificar por su estructura y funciones en: progestágenos (esteroides de 21 carbonos), andrógenos, (esteroides de 19 carbonos) y estrógenos (esteroides de 18 carbonos).

En el varón adulto, la testosterona es el principal andrógeno circulante, tanto en cantidad como en actividad biológica, el 95% de la cual se produce en las células de Leydig del testículo. El testículo adulto produce también pequeñas cantidades de estradiol, 20-25% del estradiol circulante, el resto procede de la conversión (aromatización) de la testosterona en los tejidos periféricos. La hormona luteinizante (LH) regula la producción de testosterona, mientras la hormona foliculo-estimulante (FSH) estimula el crecimiento testicular y la espermatogénesis y madura los túbulos seminíferos.

En la mujer adulta el estradiol es el principal estrógeno circulante y se produce por la teca interna del folículo en maduración, durante la

primera mitad del ciclo menstrual y por el cuerpo lúteo después de la ovulación. El cuerpo lúteo es responsable también de la producción de progesterona en la segunda fase del ciclo. La testosterona circulante en la mujer así como la estrona derivan de la androstenediona que es producida por las glándulas adrenales y los ovarios. Las gonadotropinas hipofisarias, (LH y FSH), actúan sinérgicamente y promueven la producción folicular de estrógenos, mientras la LH es responsable de la ovulación y mantenimiento del cuerpo lúteo. En ambos sexos, el control de ambas hormonas hipofisarias (FSH y LH) se establece por medio de una hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas (GnRH o LHRH).

La maduración del eje hipotálamohipofisogonadal y su funcionamiento, se inician mucho antes del nacimiento cuando los esteroides sexuales desempeñan una función fundamental en la diferenciación sexual. Al nacimiento es capaz de producir cantidades significativas de sexo-esteroides y gonadotropinas, todo regulado por un mecanismo de retroalimentación negativo.⁴⁶

Durante la niñez el eje hipotálamohipofisogonadal (hhg) es funcional pero a un bajo nivel de producción de gonadotropinas y esteroides sexuales. En esta etapa de la vida, no se ha demostrado que los esteroides sexuales influyan de manera importante en el crecimiento normal.³⁷

En la pubertad, los cambios en la maduración somática que se han desarrollado con el tiempo, desde el nacimiento hasta este período de la vida, también incluyen el sistema nervioso central (SNC) y por tanto, al eje hhg. Esto último hace que se produzcan cambios en el nivel de funcionamiento del mismo. El hipotálamo más maduro se hace insensible a las pequeñas cantidades de esteroides sexuales, que son incapaces de frenar la producción de la hormona liberadora de gonadotropinas. La hipófisis aumenta su sensibilidad a la hormona liberadora y las gonadotropinas son secretadas en cantidades mayores, capaces de estimular la función gonadal. Se producen mayores cantidades de hormonas esteroides sexuales hasta restablecer el mecanismo de autocontrol, pero esta vez a niveles más altos, tanto para las gonadotropinas como para los esteroides sexuales. Estos últimos, a partir de ese momento, se elaboran en cantidades lo suficientemente altas como para estimular los cambios somáticos y el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y su mantenimiento durante la vida adulta (esquema).

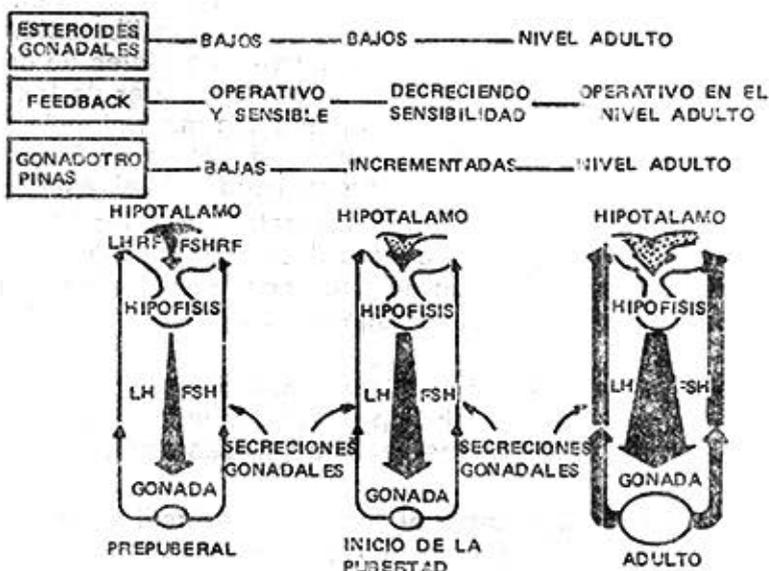
En ambos sexos, entre los 5 y 3 años de edad se observa un aumento en la producción de los andrógenos adrenales de hidroepiandrosterona y androstenediona, lo que se acepta como la primera manifestación de actividad endocrina en la pubertad y el "detonador" de los cambios que se producen en el nivel de función del eje hhg.³⁴

La señal de inicio de la pubertad ha sido relacionada con cambios precisos en la composición, mientras otros lo relacionan con cambios en factores inhibidores producidos a nivel de la pineal.^{34,47}

En estadio 2 en los caracteres sexuales secundarios aparece en el 50% de nuestras niñas alrededor de los 11 años y a los 12 en el varón. Sin

Esquema

CAMBIOS DE LA ACTIVIDAD DEL EJE HIPOTALAMOHIPOFISOGONADAL DURANTE LA VIDA



embargo, consideramos que es más prematura aún la aparición del incremento de la circunferencia de la cadera de la niña y la sensibilidad testicular en el varón.⁴⁸

En el varón, los niveles séricos de FSH comienzan a elevarse un año antes de la aparición de la sensibilidad testicular y del aumento de volumen del testículo e inmediatamente después ocurre una elevación en los niveles séricos de testosterona y LH. Existen evidencias que demuestran que la actividad LH es mayor que lo que puede demostrarse por RIA en esos momentos de la vida. La secreción episódica de LH en relación con el sueño, es considerada como un signo de maduración en la pubertad.⁴⁹ La testosterona es responsable de los cambios físicos de la pubertad: vello sexual, crecimiento del pene, estirón puberal, aumento de las masas musculares, fusión de las epífisis. En un alto porcentaje de niños se presenta desarrollo mamario como característica de la pubertad.

En la niña similares hechos ocurren, con un aumento de los niveles de FSH y LH, seguido por un aumento en los estrógenos ováricos que originan desarrollo mamario, distribución femenina de las grasas y desarrollo vaginal y uterino que contribuyen a la maduración esquelética y en menor grado al "estirón puberal". Pero estos hechos son complicados por el carácter cíclico de la secreción hormonal en la mujer y vemos cómo en los estadios tempranos de la pubertad las mamas comienzan a desarrollarse, hay fluctuación rítmica de los niveles de FSH y estradiol y cómo los folículos del ovario son estimulados a producir estrógenos para después volverse atré-

sicos.³⁷ Algún tiempo después, cerca del estadio 3-4 de mama, ocurre la menarquía o primer sangramiento menstrual como consecuencia de las fluctuaciones en los niveles estrogénicos. Los sangramientos subsecuentes a ésta, también responden a ciclos anovulatorios con deprivación estrogénica, hasta la aparición de un mecanismo de "retroalimentación (*feed-back*) positivo" a los estrógenos que produce un pico en la liberación de LH que posibilita la ovulación, la fase luteal y los niveles normales de progesterona. La aparición del vello sexual en la niña parece depender de los andrógenos adrenales como se ha observado en las niñas con insuficiencia adrenal, que presentan vello sexual muy escaso y en el síndrome de Turner donde en ausencia de esteroides gonadales aparece vello sexual espontáneamente.

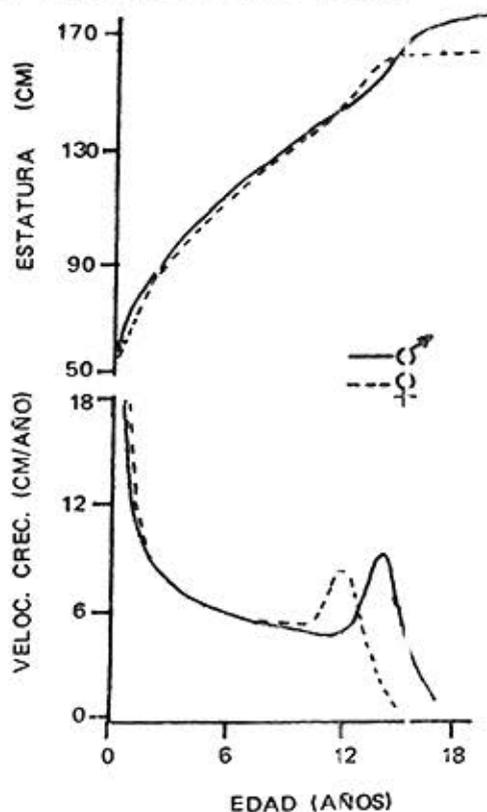
Sin embargo, para algunos autores,⁵⁰ los estrógenos facilitan la aparición de vello sexual al inducir un bloqueo relativo de la 3- β -ol-dehidrogenasa adrenal y aumentar la producción de andrógenos adrenales. Otros autores creen que la acción que facilita estrógeno se produce a nivel del receptor piloso.^{34,51}

Los esteroides adrenales por sí mismos son débiles y tienen una actividad biológica limitada, pero a nivel periférico pueden convertirse en esteroides más potentes, como la testosterona, y desarrollar las acciones de ésta.

Los andrógenos estimulan tanto el crecimiento lineal como la maduración esquelética. El estirón puberal es el resultado de la acción sinérgica de los andrógenos y la hormona de crecimiento (GH), en presencia de una función normal del resto del sistema endocrino. La influencia de los andrógenos adrenales en el estirón, particularmente en la mujer, se discute, aún cuando el estirón puberal ocurre en la niña como un hecho temprano en la secuencia de la aparición de los cambios puberales, mientras que en el varón éste se presenta más tarde. Esta diferencia en el tiempo de presentación del estirón es importante tenerla en cuenta, pues sirve para explicarnos la diferencia de 13 cm que existe entre ambos sexos en la talla final adulta. La diferencia del incremento en talla que se produce durante el estirón es poco significativo entre ambos sexos, alrededor de 28 cm en el varón y 25 cm en la hembra, pero al presentarse éste dos años antes en la niña que en el niño, hace que ésta pierda de crecer aproximadamente 10 cm en la etapa prepuberal (gráfico). El incremento en talla durante el estirón puberal se hace predominantemente a expensas del tronco, pues los esteroides sexuales actúan directamente al promover el crecimiento al nivel de la columna vertebral y de los diámetros pélvicos y escapular.⁵² El crecimiento del tronco ocurre aun en ausencia de GH y en este caso se afectaría aproximadamente un tercio de la talla. Por el contrario, el crecimiento de las piernas depende principalmente de GH y la falta de los esteroides sexuales modifican muy poco a éste en sentido negativo. Los andrógenos estimulan la maduración esquelética con mayor rapidez que el crecimiento lineal. No existe duda alguna que la maduración sexual y la esquelética están íntimamente asociadas. Cuando la administración de andrógenos produce virilización, puede tenerse por seguro que el desarrollo epifisario también progresa a ritmo superior a lo normal. Los estrógenos estimulan la maduración esquelética y frenan la síntesis de somatomedinas que afectan al crecimiento lineal.¹⁰

Gráfico

CARACTERÍSTICAS DEL "ESTIRO" DE LA PUBERTAD EN AMBOS SEXOS



SUMMARY

Güell, R. *Endocrinology of growth and puberty*. Rev Cub Ped 55: 4, 1983.

Growth and puberty are extraordinarily complex processes, where a multitude of hormones participate, and like pieces of a puzzle none of them is more important than the other in order to obtain the final result. All the hormones are responsible of keeping an appropriate equilibrium and any variation out of normality originates disorders within growth and puberty processes. The stimulating action exerted by GH, somatomedine and insulin on linear growth in childhood, age of life when thyroid hormones are indispensable for bone and nervous system maturation, is indubitable. Meanwhile, during puberty sexual steroids are responsible of the onset of secondary sex characters, puberal rapid growth and epiphysis fusion. Although it has not been the reason of this review, we are acquainted of the important permissive and coordinate action that such hormones as vasopresin, parathormone, vitamin D, aldosterone and melatonin had on growth and puberty processes. There are many questions to be explained for the understanding of these processes. We hope, knowledge that the study of hormonal receptors brings to the control and action of hormones should contribute to open new perspectives in this field.

RÉSUMÉ

Güell, R. *Endocrinologie de la croissance et de la puberté*. Rev Cub Ped 55: 4, 1983.

La croissance et la puberté constituent des processus très complexes dans lesquels participent plusieurs hormones qui, comme les pièces d'un casse-tête, toutes sont également importantes pour l'obtention du résultat final. Toutes les hormones sont responsables de maintenir un équilibre adéquat, donc toute variation hors de la normalité entraîne des troubles dans les processus de la croissance et de la puberté. Sans doute, la GH exerce une action stimulatrice sur la croissance linéaire, les somatomédines et l'insuline pendant l'enfance, époque de la vie où les hormones thyroïdiennes sont indispensables pour la maturation squelettique et du système nerveux; tandis que pendant la puberté les stéroïdes sexuels sont les responsables de l'apparition des caractères sexuels secondaires, de la rapide croissance pubertaire et de la fusion de l'épiphyse. Même si elle n'a pas été l'objet de cette revue, il ne nous échappe pas l'importante action permissive et coordonnée que des hormones telles que la vasopressine, la parathormone, la vitamine D, l'adostérone et la mélatonine ont sur les processus de la croissance et de la puberté. Il reste encore plusieurs questions à éclaircir pour la compréhension de ces processus. L'on espère que les connaissances apportées par l'étude des récepteurs hormonaux en ce qui concerne le contrôle et l'action des hormones, contribueront à ouvrir de nouvelles perspectives dans ce domaine.

BIBLIOGRAFIA

1. Nelson, W. E.: Tratado de Pediatría, 5ta. ed. La Habana, Ediciones Revolucionarias 1966.
2. Chavarría, C.: Síndrome de baja talla. En: Problemas en Pediatría IV. México, Asoc. Médicos Hospital Infantil 1966.
3. Güell, R.: Temas de Endocrinología Infantil, Cap. I. La Habana, Ed. Organismos 1974.
4. Greep, R. O.: History of research on anterior hypophysial hormones. En: Greep, R. O.; E. B. Atswood: Eds. Handbook of Physiology, Section 7, Vol. 2 Chap 21. Washington DC, American Physiological Society, 1974.
5. Utiger, R. D.; M. L. Parker; W. H. Daughaday: Studies on human growth hormone I, A radioimmunoassay for human growth hormone. J Clin Invest 41: 254, 1962.
6. Aceto, T. Jr. et al.: Collaborative study of the effects of human growth hormone in growth hormone deficiency. 1. First Year of Therapy. J Clin Endocrinol Metab 35: 483, 1972.
7. Niall, H. D. et al.: The chemistry of growth hormone and the lactogenic hormones. Recent Prog Horm Res 29: 387, 1973.
8. Sneed, D. S. et al.: Radioreceptor inactive growth hormone associated with stimulated secretion in normal subjects. J Clin Endocrinol Metab 41: 471, 1975.
9. Van Wyk, J. J. et al.: Exploration of the insulin-like and growth promoting properties of somatomedin by membrane receptor assays. Adv Metab Disord 8: 128, 1975.
10. Underwood, L. E. et al.: Somatomedin C.: Measurement by radioimmunoassay, regulatory mechanisms in humans and uses in clinical diagnosis, Swiss Bulletin Med. Sciences (en prensa).
11. Cohen, K. L.; S. P. Nissley: The serum half-life of somatomedin activity: Evidence for growth hormone dependence. Acta Endocrinol (Kbh.) 83: 243, 1976.
12. Frasier, S. D.: A review of growth hormone stimulation test in children. Pediatrics 53: 929, 1974.
13. Martín, J. R.: Regulación nerviosa de la secreción de hormona de crecimiento. Clin Med North Am 2: 335, 1979.

14. *Laron, Z.; I. H. Hochman; R. Keret:* The effect of methandrostenolone on pituitary growth hormone secretion in prepubertal children. *Clin Endocrinol* 1: 91, 1972.
15. *Finkelstein, J. W. et al.:* Age-related change in the twenty-four spontaneous secretion of growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 35: 665, 1972.
16. *Vigneri, R; R. D'Agata:* Growth hormone release during the first year of life in relation to sleepwake periods. *J Clin Endocrinol Metab* 33: 561, 1971.
17. *Laron, Z.:* Syndrome of familial dwarfism and high plasma immunoreactive growth hormone. *Isr J Med Sci* 10: 1247, 1974.
18. *González, P.:* Uso del Enantato de testosterona en el tratamiento del retraso constitucional del crecimiento y desarrollo. Tesis. La Habana, INEM, 1980.
19. *Beaton, G. R.; V. Singh:* Age dependent variation in cartilage response to somatomedin. *Pediatr Res* 9: 683, 1975.
20. *Van den Brande, J. L.; M. V. L. Du Caju:* Plasma somatomedin activity in children with growth disturbances. En: Raiti, S et. *Advances in Growth Hormone Research*. Baltimore DheW Publication No. (NIH 74: 612, 1973).
21. *Clemmons, D. R. et al.:* Hyperprolactinemia is associated with increased immunoreactive somatomedin-C in hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 52: 731, 1981.
22. *Bierich, J. R.; H. Mosler; M. Ranke:* Stunted growth due to peripheral resistance to somatomedin, a new syndrome. Geneva, 1st Joint Meeting LWPEs-ESPE, Sept. 1981.
23. *Vanderschueren-Lodewyckx:* Endocrinology of growth. En: Brook CGD (Ed) *Clinical Paediatric Endocrinology*. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1081.
24. *Roth, J. C. et al.:* Receptors for insulin, NSILA-S, and growth hormone: Application to disease states in man. *Recent Prog Horm Res* 31: 35, 1975.
25. *Laron Z. et al.:* Insulin growth and growth hormone. *Isr J Med Sci* 8: 440, 1972.
26. *Sizonenko, P. C. et al.:* Plasma growth hormone, insulin and glucagon responses to arginine infusion in children and adolescents with idiopathic short stature, isolated growth hormone deficiency, panhypopituitarism and anorexia nervosa. *Pediatr Res* 9: 733, 1975.
27. *Birkbeck, J. A.:* Growth in juvenile diabetes mellitus. *Diabetología* 8: 221, 1972.
28. *Vera, M.:* Características del crecimiento en el niño diabético. Tesis. La Habana, INEM, 1977.
29. *Piñeiro, R.:* Caracterización del niño obeso y diferentes conductas terapéuticas. Tesis. La Habana, INEM, 1976.
30. *Daughaday, W. H.; L. S. Phillips; M. C. Mueller:* The effects of insulin and growth hormone on the release of somatomedin by the isolated rat liver. *Endocrinology* 98: 1214, 1976.
31. *Blizzard, R. M.:* Comparative effect of animal prolactins and human growth hormone (HGH) in hypopituitary children. *J Clin Endocrinol Metab* 26: 852, 1966.
32. *Costin, G.:* Mulphreel Optic Nerve hypoplasia with hypopituitarism, hyperprolactinemia and normal growth in infancy. Geneva, 1st Joint meeting LWPEs-ESPE. 1981.
33. *Ehara, Y.; S. S. C. Yen; T. M. Siler:* Serum prolactin levels during puberty. *Am J Obstet Gynecol* 121: 995, 1975.
34. *Brook, C. G. D.:* Endocrinological control of growth at puberty. *Br Med Bull* 37: 281, 1981.

35. *Shellabarger, C. J.*: The effect of thyroid hormones on growth and differentiation. En: Pitt-Rivers R Trotter W R (eds.). The thyroid gland. Vol 1. London, Butterworths, 1964.
36. *Prieto, M. et al.*: Influencia de las hormonas tiroideas en la liberación de hormonas del crecimiento. Rev Cub Ped 50: 23, 1978.
37. *Winter, J. S. D.*: Prepubertad and pubertal endocrinology. En: Falkner F. Tanner J M (eds.) Human Growth vol 2 Postnatal growth. New York, Plenum Press, 1978.
38. *Van den Brande, J. L. et al.*: Advancement of skeletal age of hypopituitary children treated with thyroid hormone plus cortisone. J Pediatr 82: 22, 1973.
39. *Finkelstein, J. W.; R. M. Boyar; L. Hellman*: Growth hormone secretion in hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab 38: 634, 1974.
40. *Czernichow, P.; G. Oliver; R. Friedman*: TRH and prolactin (HPr) in plasma of newborns during the first hours of life. Pediatr Res 9: 668, 1975.
41. *Braverman, L. E.; N. A. Daeber; S. H. Ingbar*: Observations concerning the binding of thyroid hormones in sera of normal subjects of varying ages. J Clin Invest 45: 1273, 1966.
42. *Navarro, D.; E. Alvarez*: Papel del Yodo como causa del bocio puberal. Rev Cub Ped 53: 365, 1981.
43. *Joesey, J.; B. L. Riggs*: Bone formatiois in hypercortisolism. Acta Endocrinol (Kbh) 63: 121, 1970.
44. *Zumoff, B. et al.*: The sex difference in plasma cortisol concentrations in man. J Clin Endocrinol Metab 39: 805, 1974.
45. *Smith, S. R.; T. Bledsoe; M. S. Chhetri*: Cortisol metabolism and the pituitary-adrenal axis in adults with protein-calorie malnutrition. J Clin Endocrinol Metab 40: 43, 1975.
46. *Güell, R.*: Eje hipotálamo-hipófiso-gonadal en la diferenciación sexual y en la pubertad. Actual Endocrinol (2): 1980.
47. *Frisch, R. E.; R. Revelle; S. Cook*: Components of weight at menarche and the irradiation of the adolescent growth spurt in girls: Estimated total water, lean body weight and fat. Hum Biol 45: 469, 1973.
48. *Güell, R.*: Temas de Endocrinología Infantil, Cap. VIII. La Habana, Ed. Organismos, 1974.
49. *Grumbach, M. M.*: The neuroendocrinology of puberty. Hospital Practice 15: 51 1980.
50. *Sobrinho, I. G.; N. G. Kase; J. A. Grunt*: Changes in adrenocortical function of patients with gonadal dysgenesis after treatment with estrogen. J Clin Endocrinol Metab 33: 110, 1971.
51. *Sklar, C. A.; S. L. Kaplan; M. M. Grumbach*: Lack of effect of estrogens on adrenal androgen secretion in children and adolescents with a comments on estrogens and pubic hair growth. Clin Endocrinol 14: 311, 1981.
52. *Tanner, J. M. et al.*: Relative importance of growth hormone and sex steroids for the growth at puberty of trunk length, limb length and muscle width in growth hormone deficiency children. J Pediatr 89: 1000, 1976.

Recibido: 8 de julio de 1982.

Aprobado: 15 de julio de 1982.

Dr. Ricardo Güell
 Instituto Nacional de Endocrinología y
 Metabolismo. Zapata y D. Vedado
 Ciudad de La Habana 4. Cuba.