

REGULACION NEURO-HORMONAL DE LOS PROCESOS DEL CRECIMIENTO

por el

Dr. Pedro Oliva Gonzalvo

(Valencia)

COMO hace años escribía el Prof. Gley, el gran misterio de la vida es hasta el presente el problema del crecimiento. En efecto, todavía se hace difícil la interpretación exacta de la naturaleza de este fenómeno, y si bien conocemos algo sobre la acción que los factores externos (climáticos, alimenticios, etc.) ejercen sobre los procesos del crecimiento, distamos mucho de tener un concepto concreto sobre la esencia íntima de los mismos.

Los cultivos de tejidos "in vitro" han demostrado que la multiplicación de las células puede realizarse perfectamente en órganos o fragmentos de órganos aislados, siempre que sean éstos colocados en buenas condiciones nutritivas. Ahora bien, es importante averiguar si el organismo contiene determinados elementos que actúen regulando las diversas fases del crecimiento: ¿Interviene el sistema nervioso? ¿Qué parte toman las secreciones internas?

Por tanto, el estudio sistemático de los fenómenos del crecimiento supone dos capítulos: el primero se refiere al mecanismo del mismo, multiplicación y aumento de volumen de las células del organismo en vías de desarrollo; el segundo se propone el análisis de las influencias que se ejercen sobre el crecimiento, excitando, inhibiendo o imprimiéndole modalidades particulares.

No debemos olvidar, sin embargo, que lo que en sentido

amplio designamos con el nombre de crecimiento es la suma de dos factores: crecimiento y diferenciación, entendiendo por este último el conjunto de cambios gracias a los cuales llega a formarse un sistema altamente heterogéneo de formas orgánicas a partir de la relativa homogeneidad de un cigoto o huevo, y que alcanzan tal vez mayor interés que el simple proceso de aumento de masa, porque son aún más misteriosos. Teóricamente, el crecimiento puede producirse de forma ilimitada en el tiempo y espacio, mientras que la diferenciación siempre lleva consigo la condición de límite, la idea de limitación, de forma tal que el crecimiento aparece como el fenómeno positivo, de constante e ininterrumpida actividad, mientras que la diferenciación representa una fuerza negativa cuyo irreversibile final es la muerte.

Lígame con la ontogenia un factor de fundamental importancia: la potencia prospectiva del crecimiento, tendencia al crecimiento que en los primeros blastómeros es total, que en los elementos de las hojas blastodérmicas está limitada esta potencia a los derivados de la hoja blastodérmica en cuestión y que, por último, en la célula ya desarrollada queda limitada a la facultad de originar otras exactamente iguales, es decir, queda relegada al grado de unipotencia.

Este impulso genético del desarrollo, ligado a los cromosomas, y, por lo tanto, de carácter hereditario, es el único que interviene durante las primeras semanas de la vida embrionaria, haciéndolo con tal intensidad que el embrión, a los siete días, ha alcanzado un tamaño siete millones de veces superior al del óvulo fecundado; más tarde se va atenuando la intensidad del mismo por la influencia en sentido atenuante de la diferenciación progresiva, hasta el punto de que Minot ha hecho con justificada razón la frase,

al parecer paradójica, de que el hombre viene al mundo ya muy viejo, porque en el momento de su nacimiento ha perdido el 99 por 100 de su capacidad de crecimiento.

Al impulso genotípico del crecimiento se asocian desde el primer momento influencias paratípicas diversas, a sí como también otras procedentes de las glándulas endocrinas del propio feto y del organismo materno; estas acciones las podemos clasificar de la siguiente forma:

1.º Hormonas de origen tisular que actúan sobre el embrión y feto y que no tienen su origen en ningún órgano glandular propiamente dicho.

2.º Hormonas glandulares, que se pueden clasificar en fetales, maternas y placentarias.

3.º Sistema nervioso.

4.º Factores alimenticios y

5.º Factores higiénicos y socio-económicos.

Solamente nos ocuparemos en este trabajo de los tres primeros apartados, y en primer lugar, lo haremos de las hormonas tisulares.

Desde hace tiempo se sospecha que ciertos grupos de células suministran “estímulos formativos” a otras agrupaciones celulares durante el desarrollo embrionario; este concepto fué emitido ya por Roux, que creó para ello el término de “diferenciación dependiente”, como opuesto a los casos en que el rudimento lleva en sí mismo todas las condiciones necesarias para su diferenciación, es decir, en que se puede hablar de “propia diferenciación”. Pero quedó para los embriólogos experimentales de este siglo traer pruebas abundantes de que tal acción estimulante ocurre en todos los estadios del desarrollo, si bien en ningún momento adquiere una intensidad comparable a la que presenta en el más precoz estadio del mismo, es decir, durante la formación del eje neural primario del embrión.

Para determinar si un fragmento de embrión necesita un estímulo para su ulterior diferenciación o si ya posee lo que se llama un orden de marcha, se sigue la técnica de transplantar dicho fragmento a una situación desusual para él o sobre otro embrión y entonces observar cuál es su reacción ante esta nueva situación. Como comúnmente es conocido, puede el fragmento embrionario seguir dos caminos: puede adaptarse a su nuevo ambiente y producir células y estructuras congruentes con el mismo o, por el contrario, puede permanecer fiel a su misión especial y continuar su evolución sin ser afectado por el nuevo medio ambiente. La conducta del primer caso corresponde a lo que hemos llamado "diferenciación dependiente", y la del segundo, a la "propia diferenciación"; en el primero no está todavía "determinado" para cumplir su misión usual, mientras que el segundo ya está "determinado".

Como dijimos, esto se observa muy bien en la formación del conducto neural del embrión, que, como es sabido, se lleva a cabo gracias a la aparición en la superficie dorsal de dos elevaciones longitudinales que forman primero un surco y después se unen por sus crestas en toda su longitud para constituir el tubo neural. Pues bien; antes de formarse dicha elevación el ectodermo dorsal es indeterminado, mientras que cuando se está formando se hace determinado para su destino neural, como lo demuestra el hecho de que si se transplanta a la región ventral de otro embrión se formará un neuroeje en esta región a más del que el huésped está construyendo ya de un modo normal.

La naturaleza íntima de este fenómeno de determinación empezó a ser investigada no hace mucho tiempo, habiéndose visto que no está vinculada a la estructura propia de las células del tubo neural, sino a una substancia activa "organizadora" existente en las mismas. Debemos hacer constar que esta substancia organizadora que determina

la formación del neuroeje embrionario no es la única, sino que existen múltiples hormonas morfogénicas tisulares que actúan sobre el desarrollo, y así hay unas que intervienen en la formación del cristalino a expensas de la vesícula óptica, otras que actúan en la génesis de la cápsula cartilaginosa auditiva a partir de la vesícula auditiva, en la formación del riñón transitorio y permanente, etc.

Están todavía en plena actividad las investigaciones que tienden a determinar la naturaleza química de estas sustancias y, aunque no se ha llegado a ninguna conclusión todavía, va adquiriendo cada vez mayor fundamento la suposición de que pertenecen al grupo de los esteroides, es decir, que contienen un anillo de tipo ciclo-penteno-fenantreno. Para exponer las bases de esta teoría debemos hablar breves momentos de la acción estimulante sobre el crecimiento de ciertos compuestos químicos: es conocido desde hace tiempo que los trabajadores manuales que estaban en contacto con el alquitrán presentan una particular predisposición a enfermar de cáncer, habiéndose conseguido su producción experimental en el conejo por la aplicación percutánea prolongada de esta sustancia; más tarde Cook y otros aislaron del alquitrán varios hidrocarburos carcinógenos con la particularidad de que todos ellos contienen el anillo tricíclico del fenantreno. Se encontró a continuación que sometiendo levadura y piel humana a la acción de altas temperaturas se formaban sustancias similares al alquitrán que, indudablemente, debían de provenir de compuestos químicos existentes normalmente en los tejidos. Por último, Cook dió una demostración mucho más elegante al obtener un hidrocarburo carcinógeno fuertemente activo a partir del ácido desoxicólico de la bilis, lo que hace pensar que los esteroides normales del organismo pueden, por un metabolismo desordenado, producir sustancias carcinógenas específicas que estimularían a ciertas células a la proliferación salvaje.

Todos estos productos tienen una acción inhibidora so-

bre los enzimas respiratorios, inhibiendo la glucolisis aerobia en los tejidos, con lo que sus condiciones metabólicas quedan transformadas en las que Warburg considera como propias de los tejidos en crecimiento normal o patológico.

Estas sustancias hormonales de origen tisular no se encuentran exclusivamente durante el período embrionario, sino que también más tarde, en condiciones normales o patológicas, puede descubrirse la existencia de otras que responden al mismo origen. En efecto, Camerón logra, en los cultivos de tejidos, la estimulación del crecimiento con extracto de tejidos inflamados; también la inyección repetida de exudado inflamatorio en la oreja del conejo produce reacción inflamatoria con hiperplasia y metaplasia de los tejidos epiteliales y cartilaginosos.

Por otra parte, Lorin y Epstein demuestran en la sangre de animales heridos la presencia de sustancias acelerantes de la cicatrización de las heridas, capaces de ser transferidas de forma pasiva, existiendo también factores acelerantes de la osificación en los fracturados, que aparecen a los cinco o siete días del traumatismo.

De una manera semejante, Carnot y Terris han extraído de la piel en estado de regeneración una sustancia llamada "citopoyetina", que acelera la curación de las heridas.

A más de las hormonas tisulares que acabamos de exponer, debemos estudiar la acción que las de origen glandular ejercen sobre los procesos de crecimiento. En realidad su actividad se limita únicamente a estimular o retardar el desarrollo; es decir, que no representan órganos morfogénicos, sino sólo morfoquinéticos, y casi siempre en sentido estimulante o positivo. Jamás pueden por sí solas llegar a constituir o transformar algo, sino que se concre-

tan a liberar mecanismos que primitivamente estaban en reposo, y como consecuencia de ésto se deduce que una secreción endocrina no puede nunca ejercer una influencia distinta a la prevista en el plan formativo de la especie sobre que actúa, y por tanto las malformaciones no pueden reconocer un origen endocrino.

En el feto humano es posible demostrar la formación de diversos productos endocrinos durante los últimos meses de la vida intrauterina sin que desempeñen un papel que merezca ser tenido en cuenta, en comparación con la importancia de los suministrados por el organismo materno. El valor que estas hormonas poseen para el feto es idéntico al de las secreciones externas y especialmente al de los fermentos digestivos, que, como se sabe, a pesar de su existencia, no son utilizados a veces hasta varios meses después del nacimiento.

Por lo que se refiere a la acción de las hormonas de origen materno, son muchos los argumentos que podrían aducirse para demostrar que el feto, durante los últimos meses de la vida intrauterina, utiliza, más que sus propias hormonas, las que le proporcionan las glándulas endocrinas hipertrofiadas de la madre. En efecto, los niños desprovistos de tiroides no se distinguen para nada de los normales en el momento del nacimiento, siempre que dicha glándula funcione normalmente y esté hipertrofiada en el organismo materno; tanto la porción cortical de las suprarrenales, como la hipófisis materna, sufren un proceso de hipertrofia durante el período de gestación; por último, la transmisión al feto de hormonas de origen materno alcanza en determinados casos tal intensidad que el crecimiento y el desarrollo de ciertos órganos fetales es estimulado hasta el punto de exceder a lo que en tal período debe ser reputado como normal, fenómeno bautizado por Kohn con el nombre de sincainogénesis.

No vamos a hablar de la forma en que todas y cada una de las glándulas endocrinas actúan sobre el proceso del

crecimiento en los distintos períodos de la infancia, por ser de sobra conocida. La hipótesis de Bield que relaciona las fases aisladas del desarrollo con una preponderancia relativa de determinados órganos hormónicos, no está apoyada en hechos rigurosamente ciertos; y, por otra parte, los recientes estudios de Bomskov sobre la hormona timotropica de la hipófisis y sobre la timohormona, tan discutidos actualmente, han venido a restarle valor a la misma.

Considera Maraón que en las primeras edades de la vida el timo y el tiroides laboran en la osificación del esqueleto, en colaboración con la corteza suprarrenal y con las glándulas paratiroides, pero con una manifiesta preponderancia del tiroides que, según él, lo es todo o casi todo durante esta etapa y a su impulso se efectúa el lento progreso somático y psíquico del niño. Pasados los dos o tres primeros años, el crecimiento se efectúa en gran parte gracias a la intervención de la hipófisis, que activa el alargamiento de los huesos de las extremidades. Más tarde, cuando el organismo empieza a prepararse para la pubertad, es probable que se produzca una decadencia funcional de la hipófisis, ya que la supresión experimental de la función epifisaria va seguida del aumento de la talla y del desarrollo de los órganos genitales, y estos son precisamente los caracteres somáticos de la etapa prepuberal. Por último, triunfa la energía de la glándula genital y se establece la pubertad con toda franqueza; entonces comienza el trabajo combinado y contrapuesto de la hipófisis y de la secreción interna genital: la hipófisis estimula el crecimiento de los huesos largos, al que se debe la extraordinaria longitud de las piernas entre los 15 y 25 años, mientras que las hormonas sexuales estimulan el desarrollo de la pelvis y el tronco. Una y otra secreción intervienen en la función morfogenética, predominando ya una, ya otra, según los individuos: si la influencia hipofisaria predomina, el joven crece desmesuradamente, la secreción genital pierde actividad y es sabido que en esta época no son

raros los desfallecimientos de la función sexual aun no bien consolidada, las impotencias transitorias, que suelen amargar de un modo peligroso la juventud de muchos hombres; por el contrario, si es más intensa la actividad endocrina genital que la hipofisaria, el crecimiento será menor y el joven no logrará una estatura aventajada, porque sus piernas quedarán cortas en relación a la altura del tronco.

Como ya hemos dicho, han despertado verdadero interés las publicaciones de Bomskov, que partiendo del estudio químico de la secreción hipofisaria, ha hecho la observación de que, aun en fracciones muy purificadas, no es posible conseguir un aislamiento de los factores diabético y del crecimiento del lóbulo anterior de la hipófisis, por lo que ha llegado a la conclusión de que ambas acciones son dependientes de una misma sustancia. Como pudo observar también este autor que la acción diabética del lóbulo anterior de la hipófisis deja de presentarse cuando previamente se ha extirpado el timo a los animales de experimentación, llegó a la conclusión de que las funciones diabética y sobre el crecimiento de la hipófisis se llevan a cabo por intermedio del timo, y que por lo tanto son una misma cosa las hormonas timotropa, diabética y del crecimiento.

Estos resultados condujeron a Bomskov a aislar la hormona tímica, a la que asigna las siguientes funciones:

- 1.º Produce, como la hormona timotropa o diabética, una diabetes que se manifiesta por disminución del glucógeno del hígado, corazón y músculos, glucosuria y elevación considerable de la curva de glucemia.

- 2.º Disminución de los procesos de oxidación de los hidratos de carbono.

- 3.º Inhibe la acción sobre el desarrollo producida por el tiroides, lo que se puede observar muy bien en los experimentos sobre renacuajos, en los que se produce aumento del crecimiento con detención de la metamorfosis.

Sin embargo, estos estudios de Bomskov no han sido ratificados por experiencias ulteriores, entre las que destacan las de Anselmino y Verzar, que, repitiendo los ensayos de Bomskov, han obtenido resultados negativos, por lo que suponen que la disminución del glucógeno hepático sería debido a impurezas existentes en los extractos glandulares utilizados.

Se ha exagerado mucho el influjo que las secreciones internas podían tener sobre los procesos del crecimiento y sus alteraciones, habiéndose intentado catalogar cada tipo de malformación como dependiente de modo directo de la disfunción de una determinada glándula. Tal vez arroje algo de luz sobre esta cuestión la sistematización establecida por Bauer en su obra sobre secreciones internas. Considera este autor que existe una alteración de la evolución y del crecimiento de primer orden, en la que las anomalías de los órganos hormonícos representan la consecuencia y del crecimiento de primer orden, en la que las anomalías el gene del desarrollo aquí alterado determina la disfunción endocrina; habría alteraciones de segundo orden, que estarían producidas por anomalías primarias de los órganos hormonícos, ya de origen genotípico o fenotípico; y por último, existirían también alteraciones de la evolución y crecimiento de tercer orden, que tendrían su origen en los órganos de acción periféricos.

Un tipo de alteración de primer orden es la nanosomia primordial, es decir, esa forma de enanismo proporcionado, cuyo portador no se diferencia del hombre normal más que por su tamaño corporal. Esta nanosomia primordial está motivada genotípicamente, puesto que se ve con frecuencia en determinadas familias y puede llegar a ser una característica de raza; el desarrollo es perfecto en estos enanos, las glándulas endocrinas no presentan grandes desviaciones de la normalidad y la madurez se alcanza a su debido tiempo. Se trata, por tanto, de una reproducción en miniatura del hombre normal.

Un tipo de alteración de segundo orden, según la clasi-

ficación de Bauer, serían aquellas formas de enanismo en las que, como única causa responsable, se pudiera encontrar lesión endocrina congénita o adquirida.

A las alteraciones del crecimiento de tercer orden pertenece la condrodistrofia, en la que, como se sabe, no existe ninguna anomalía del gene del crecimiento ni del sistema endocrino, sino del correspondiente órgano de acción, es decir, de las zonas encondrales de osificación.

También sirve el esquema de Bauer para gigantismo: Existe un gigantismo de primer orden a consecuencia de un aumento primario del gene del crecimiento, en el que los órganos hormónicos se limitan a actuar como intermediarios de este gene anormal; en el gigantismo de segundo orden la causa es un hiperpituitarismo infantil o juvenil; y por último como gigantismo de tercer orden, pueden considerarse todas las formas de los llamados gigantismos parciales.

Mientras que cada vez se conoce mejor la acción de las hormonas en el control del desarrollo, la que hace referencia al sistema nervioso apenas comienza a vislumbrarse.

Las experiencias llevadas a cabo por la Srta. Locatelli han despertado justificado interés: disecciona un nervio ciático del tritón, lo corta por su extremidad distal y lo dobla bajo la piel del dorso, consiguiendo de esta forma que brote una extremidad supernumeraria; el nervio, por lo tanto, ha desencadenado los procesos de crecimiento.

Los ensayos de Arón en embriones de rana muestran que el eje cerebro-espinal influye sobre el crecimiento por una especie de excitación de punto de origen cerebral posterior, que se propaga en dirección craneo-caudal. Las secciones medulares practicadas en períodos muy precoces del desarrollo tienen consecuencias variables según su nivel: si éstas interrumpen la medula en su porción posterior,

se hace más lento el crecimiento de la cola; y si la medula se secciona en la parte anterior cerca del polo craneal, queda afectado no sólo el crecimiento de la cola, sino el de la totalidad del embrión. Es decir, que el crecimiento embrionario de los batracios parece que está dominado por el sistema cerebro-espinal, partiendo el impulso del crecimiento desde el polo craneal, para propagarse de delante hacia atrás.

También yuxtaponiendo dos embriones de modo que la cola de uno se continúe con la del otro, se ve que los gemelos así originados presentan una absoluta autonomía de crecimiento; pero si se secciona la medula de uno, todo el crecimiento de la porción posterior de su cuerpo es regido por el otro.

Es lógico admitir, por tanto, la hipótesis de que en el suelo del tercer ventrículo existen centros reguladores del trofismo, así como también en las astas anteriores de la medula espinal. La coexistencia en el suelo del tercer ventrículo de otros centros reguladores del metabolismo intermediario explicaría la frecuencia con que coinciden ambos tipos de trastornos.

Tanto la acción nerviosa como endocrina colaboran y se suceden; si se sigue la evolución de los batracios se distinguen tres fases esenciales: durante la segmentación ovular, la blastulación y la gastrulación, la multiplicación celular se efectúa por influjos puramente dependientes de las hormonas tisulares embrionarias a partir del momento en que se diferencia el sistema nervioso, toma éste la dirección del crecimiento; más tarde entran en acción las hormonas glandulares.

(per "Actlidad. Médca." XXIII, 267. pág. 163)

BIBLIOGRAFIA

- ALBERDI y GOÑI.—*Arch. endocr. y nutrición*. V, 3, 109; 1927.
 ALBERS, D., y D. J. ARTHANASIKU.—*Chemische Wschr.* 21, 31, 685; 1942.
 BINET, L.—*Presse Méd.*, núm. 103, pág. 1.621.
 BOMSKOV, HOLSCHER y KAVLLÁ.—*Klin Wschr.* 1942_II; 1009.
 BOMSKOV, CH., y G. KÜCKES.—*Pflügers Arch.* 244, 2, 246; 1940.
 BOMSKOV, CH., y L. SLADQVIK.—*Pflügers Arch.* 244, 5, 611, 1940.
 BOTELLA LLUSIÁ.—*Med. Española*. VII, 41, 583; 1942.
 BUÑO, ROSA B.—*Arch. Pediatr. del Uruguay*. XVII, 5, 1946.
 EVANS HERBERT M.—*J. am. med. Assoc.* 117; 287; 1941.
 GARCÍA COSÍO, J.—*Rev. Clín. Españ.* II, 4, 365; 1941.
 MAX ARON.—*Rev. fr. endoc.* VII. 269, 1929.
 MÖLLER-CHRISTENSEN, E.—*Vitamine und hormone*; 3, 3_4, 193; 1942.
 RAMOS MARTÍN, F.—*Rev. clín. españ.* VIII, 6, 410; 1943.
 SCHAFER, R. L. y STRICKROOT, F. L.—*Endocrinology*; 26, 4, 1940.
 STETTNER, E.—*Mschr. Kinderheilk.* 88, 1_2, 133; 1941.
 VALLE y ADARO, R.—*Rec. clín. españ.* XXIII, 2, 134; 1946.

TIEMPO NECESARIO PARA LA DIGESTION DE LOS ALIMENTOS
 MAS CORRIENTES

Una hora y treinta minutos.—Puré de garbanzos, habichuelas, guisantes o habas, apio, espárragos, espinacas, manzanas y peras cocidas, fruta en compota, sopa de cebada, peces de agua dulce cocidos, huevos batidos, caza asada.

Una hora y cuarenta y cinco minutos.—Cebada cocida, manzanas ácidas cocidas, bacalao cocido, leche hervida, huevos crudos, hígado de vaca.

Dos horas y quince minutos.—Leche cruda, pavo cocido.

Dos horas y treinta minutos.—Judías, habas, guisantes y garbanzos, patatas asadas, lechón asado, pavo asado, ganso silvestre asado, cabrito cocido.

Dos horas y cuarenta y cinco minutos.—Ostras, *puding* de huevos y leche, carne de vaca tierna asada, pollo asado.

Tres horas.—Pasteles, pescado frito, huevos cocidos, jamón crudo, biotec, carne magra asada.

Tres horas y quince minutos.—Ensalada de coles, ensalada verde, zanahorias cocidas.

Tres horas y treinta minutos.—Repollo cocido, cebollas cocidas, pan de trigo, huevos duros, nabos cocidos, manteca derretida, carne de cerdo asada, vaca cocida, salchichas, sopa de carnero.

Tres horas y cuarenta y cinco minutos.—Carne de vaca gorda cocida, pan con mantequilla y café.

Cuatro horas.—Pan y café, pescado salado, sopa de vaca, ternera asada.

Cuatro horas y quince minutos.—Carne de cerdo cocida con hortalizas, ave silvestre.

Cuatro horas y treinta minutos.—Sebo de carnero, carne de cerdo salada.

Cinco horas.—Nueces, hongos y setas, cerezas, ciruelas, pasas y almendras, huevos cocidos y batidos, sebo de vaca, nervios cocidos, chorizo ahumado.

Seis horas.—Lamprea.

(per "Mont. d. H. Farm. y Terp.", 1.404.)