GACETA MEDICA DE MEXICO
Vol. 105 - No. 5 - Mayo 1973

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

ESTUDIO DE FUNCION SUPRARRENAL EN DIFERENTES COMPLICACIONES OBSTETRICAS

Su relación con la unidad fetoplacentaria *

JUAN RODRÍGUEZ-ARGÜELLES ‡ y AGUSTÍN VILLANUEVA-GASCA §

La eliminación urinaria de corticoides como prueba para determinar el estado fetal ofrece un campo de investigación importante. El presente estudio comprende el análisis de la excreción de corticoides 17 cetogénicos en el embarazo normal y algunas complicaciones. La primera fase de esta investigación se completa con el estudio de un caso de adrenalectomía y embarazo, así como la correlación de datos encontrados en la eliminación de diversos esteroides en complicaciones de la gestación como: amenaza de aborto, óbito fetal, huevo muerto y retenido, mola hidatidiforme y anencefalia.

Asumiendo que los sulfatos de corticoides son transportados a través de la placenta del compartimiento fetal al materno, su presencia en la orina de la madre constituye la base para determinar su importancia cuantitativa, así como el sitio de su origen. Los descensos en la excreción

* Trabajo de ingreso a la Academia Nacional de Medicina, presentado en la sesión ordinaria celebrada el 23 de agosto de 1972.

‡ Académico numerario. Jefatura de Enseñanza e Investigación, Instituto Mexicano del Seguro Social.

§ Hospital de Gineco-Obstetricia No. 3, Centro Médico La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social.

de corticoides observados en estos estudios sugieren una reducción importante en los procesos metabólicos y biosintéticos que conducen a la formación de estos conjugados en la madre, o bien, que su principal sitio de origen es el feto mismo.

Es preciso continuar estas investigaciones; no obstante, hasta el momento es posible asumir que por medio de exámenes de laboratorio considerados de rutina, se pueden valorar los procesos metabólicos de estos esteroides en la unidad materno-feto-placentaria.

Los avances técnicos y científicos logrados durante los últimos tres decenios en el campo de la ginecoobstetricia han permitido que el clínico disponga ya de algunas pruebas útiles en el conocimiento del complejo feto-placentario.

El embarazo determina cambios notables en ciertos procesos metabólicos, que a su vez se modifican de manera importante si la gestación se complica. Por esto, la medida o el conocimiento de estas alteraciones metabólicas resulta de gran utilidad para el conocimiento del estado fetal y contribuye al abatimiento de las muertes perinatales y a la reducción de los problemas de retraso mental, parálisis cerebral y malformaciones congénitas.

Desde hace un buen número de años,[1, 2] se han señalado las condiciones en que se puede sospechar la existencia de una insuficiencia placentaria. Estas son las primigestas jóvenes, las gestantes añosas, la presencia de toxemia, la hipertensión o nefropatía crónica, diabetes mellitus, los embarazos prolongados y las gestaciones múltiples de más de 38 semanas de duración. En estos casos, el diagnóstico debe sospecharse sin la presencia de signos sugestivos, ya que cuando éstos aparecen la muerte fetal suele ser inminente.

La literatura médica revela evidencias múltiples con respecto a la utilidad de ciertos métodos en el conocimiento del estado fetal o del funcionamiento de la placenta. La colpocitología hormonal, la excreción del pregnandiol urinario, la determinación de gonadotropinas coriónicas y el estudio de diversas enzimas,[3, 4] se han encontrado de utilidad para el conocimiento del estado del embarazo más o menos temprano. El estudio espectrofotométrico del líquido amniótico constituye actualmente, el mejor procedimiento para juzgar del bienestar fetal en los embarazos complicados por isoinmunización al factor Rh. En otras circunstancias, la determinación de la excreción del estriol urinario puede precisar la condición real del feto. Además, ciertas evidencias indican que algunos otros métodos pueden llegar a ser útiles en el manejo de las gestaciones complicadas; por ejemplo la eliminación de corticoides urinarios como una prueba para valorar el estado fetal.

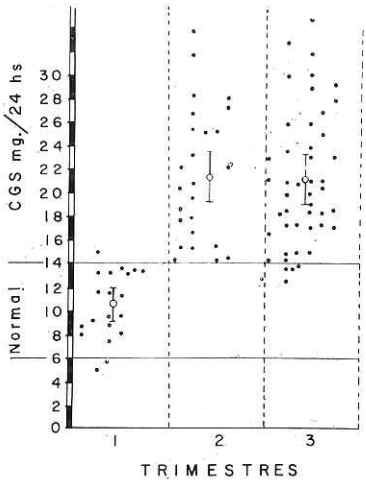
Tomando en cuenta estos antecedentes y con el interés primordial de precisar el valor de los esteroides de tipo cortical, se inició en el año de 1968, el estudio de la eliminación urinaria de estos compuestos, con el fin de conocer sus relaciones con la unidad feto-placentaria e investigar la posibilidad de utilizar estos exámenes como elemento diagnóstico en ciertas alteraciones patológicas del embarazo.

No se conoce mucho acerca del metabolismo de los corticoides; la mayoría de los autores coinciden en afirmar que durante el embarazo se registra una elevación al doble de los 17-cetosteroides, tanto plasmáticos como urinarios, durante el segundo trimestre y que este incremento se hace más notable en el tercero.[5, 6] Otros los describen como aún más elevados durante el parto, con persistencia de esta elevación durante unos seis días, para regresar al cabo de ese tiempo a los valores normales. Lo anterior podría explicarse por mecanismo de *stress*, que causa respuesta exagerada de las suprarrenales.

Tratando de encontrar una explicación a esta observación, se pensó primeramente que la elevación en la excreción de los corticoides se debía al aumento de tamaño de las suprarrenales fetales; sin embargo, se ha demostrado que sólo se registra sudanofilia en la zona fascicular, sin aumento de peso de las glándulas. Por otro lado, es evidente que los niveles de estrógenos durante el embarazo pueden por sí mismos elevar los niveles de corticoides en el plasma.[7, 8]

También se ha mencionado que el *stress* provocado por la gravidez resultaría en una elevación de los corticoides urinarios, aunque esto no corresponda a una típica reacción de alarma durante la evolución del embarazo, o al menos no es importante en el transcurso del mismo.

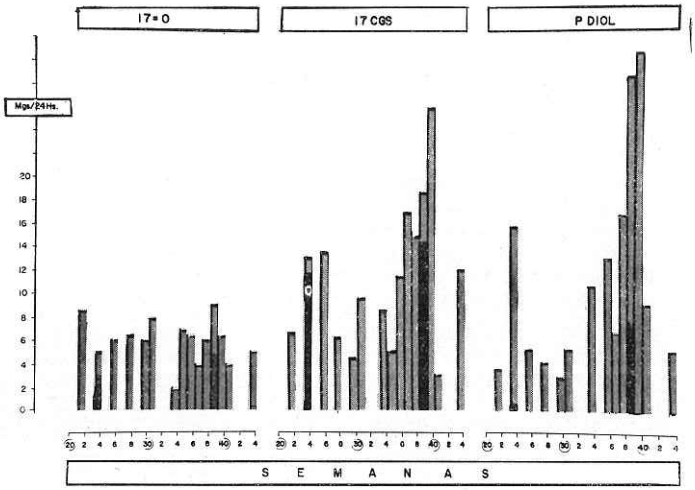
Como requisito obligado se determinó inicialmente la curva de eliminación de estos compuestos en el embarazo normal [9] y se encontró que las cifras de corticoides 17-cetogénicos fueron en el primer trimestre de 6 a 14 mg. en 24 horas; en el segundo y tercer trimestre, estas cifras se elevaron al doble, observándose una meseta en los promedios (fig. 1).



1 Corticoides 17 cetogénicos urinarios, en el embarazo normal.

Posteriormente se estudió la eliminación de estos corticoides, así como del pregnandiol y la gonadotropina coriónica en ciertas complicaciones del embarazo en pacientes del Hospital de Gineco-Obstetricia No. 3 del Centro Médico "La Raza", que suman hasta la fecha 70 casos: 20 con amenaza de aborto, 18 con óbito fetal, 6 con huevo muerto y retenido, 24 con mola hidatiforme y 2 con anencefalia.

Los resultados obtenidos han sido presentados en forma parcial [9, 10] y ofrecen un panorama promisorio: en el óbito fetal (fig. 2) tanto los corticoides 17-cetogénicos como los 17-cetosteroides neutros se encuentran con cifras promedio iguales a las mujeres normales no gestantes o embarazadas en el primer trimestre, lo que sugiere la posible pérdida de relación en la biosíntesis de estos esteroides en la unidad feto-placentaria. Conviene aclarar



2 Obito fetal. Dosificación de esteroides urinarios.

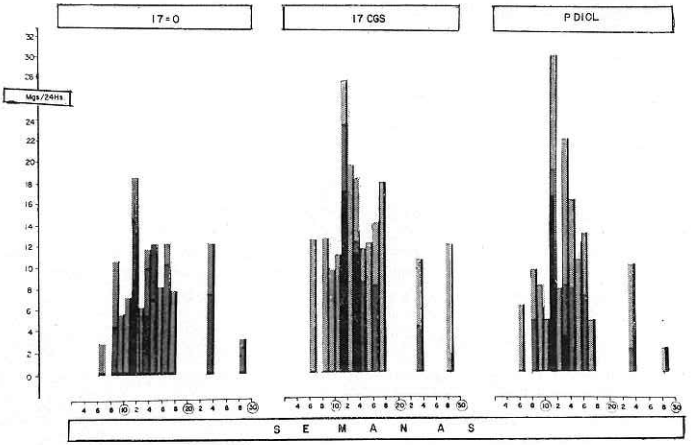
que las cifras encontradas en cuatro casos, que son normales y aun ligeramente altas: 14.8, 17, 19.4 y 27 mg. por 24 horas, se podrían explicar por un óbito de ocurrencia reciente, respecto al momento de colectar la orina.

Con relación a los hallazgos en las cifras de pregnandiol urinario, en algunos casos de óbito fetal se mostraron muy bajos para el tiempo de gestación; sin embargo en otros (la mayoría), se apreció una falta de relación con la muerte del producto, puesto que se mantiene elevado hasta poco tiempo después de que se ha desprendido la placenta.

En los casos de huevo muerto y retenido (fig. 3), los hallazgos corresponden a cifras promedio normales en los tres esteroides estudiados y son compatibles con gestaciones de evolución normal; esto puede explicarse porque la excreción de estos metabolitos depende, en el primer trimestre, del ovario fundamentalmente. Todos los casos estuvieron comprendidos entre 6 y 12 semanas de edad gestacional y en esta época todavía no se puede hablar de unidad feto-placentaria.

En las pacientes con mola hidatiforme, los esteroides estudiados se encontraron normales hasta la semana 11 de gestación y de esta etapa en adelante se observa un franco descenso, particularmente en los corticoides 17-cetogénicos y en los 17-cetosteroides totales (fig. 4).

Respecto a los casos de anencefalia, el pregnandiol se encontró en cifras normales, pero los corticoides 17-cetogénicos y los 17-cetosteroides totales se registraron en cifras bajas, iguales a las del primer trimestre, aunque las gestaciones en ambos casos fueron de 33 y 40 semanas respectivamente.

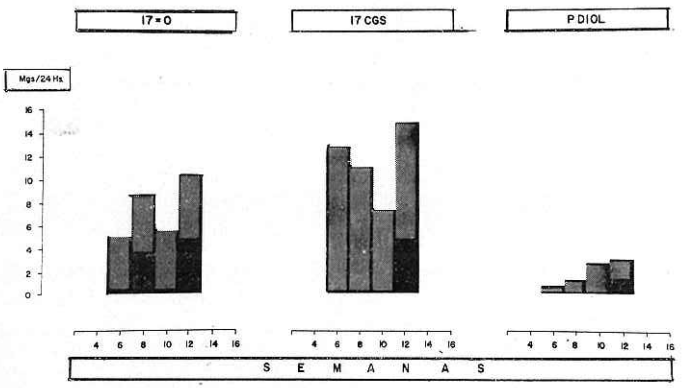


4 Mola hidatiforme. Dosificación de esteroides urinarios.

Material y métodos

El trabajo que ahora se presenta constituye lo que consideramos la fase final de la primera etapa en la investigación. Se refiere al estudio de la asociación adrenalectomía y embarazo y la correlación de datos encontrados con los de las otras complicaciones de la gestación ya mencionadas. Estos casos son raros y en la revi-

3 Huevo muerto. Dosificación de esteroides urinarios.



sión de la literatura efectuada sólo se encontraron doce de ellos [11] y ninguno con estudios hormonales. No obstante, pensamos que estas eventualidades se observarán menos esporádicamente en el futuro, debido a los avances de la cirugía, y estas pacientes seguramente podrán mantener su función reproductora de manera normal.

La enferma estudiada (M.L.F. de M. cédula 161-41-1369) es una mujer de 25 años de edad, gesta IV, para II, con un aborto previo y el antecedente de adrenalectomía bilateral efectuada el 30 de junio de 1970 por un síndrome de Cushing; se encuentra bajo tratamiento sustitutivo con 50 mg. diarios de cortisona y fue vista desde el 4 de noviembre de 1971, cuando cursaba la 25a. semana de su IV embarazo.

Se le practicaron determinaciones en serie y por duplicado de corticoides 17-cetogénicos, 17-hidroxiesteroides, 17-cetosteroides, pregnandiol y estriol urinarios, por las técnicas de Norimberski, Porter Silber, Holtorf y Koch, Klopper y cromatografía de gas, respectivamente.

Los estudios comprendieron la reducción de 12.5 mg. de cortisona cada cuatro días y observación de la eliminación de los esteroides antes citados. Se practicó también la prueba de estimulación de la suprarrenal con HACT y la prueba de la metopirona.

La prueba de estimulación adrenal con corticotropina (HACT) se realizó de la siguiente manera: bajo una dosis diaria de 50 mg. de cortisona se tomó un control previo y, se administraron 25 unidades de corticotropina diariamente por tres días, en venoclisis de solución glucosada al 5 por ciento. Se efectuaron también dos controles post-HACT.

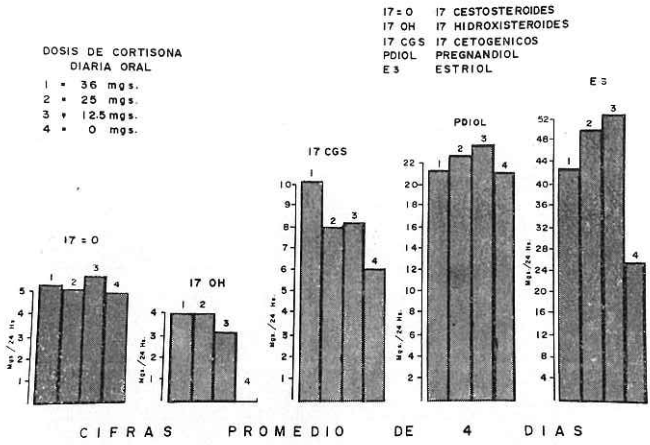
Para la prueba de la metopirona se tomó control previo y se administraron 750 mg. de la sustancia cada cuatro horas hasta un total de 4.5 gramos en 24 horas por vía bucal en leche. Con posterioridad se tomaron también dos controles.

Resultados

Los resultados de la reducción de la cortisona diaria bucal se expresan en la figura 5. Cada barra representa un promedio de cuatro días. La dosis se disminuyó a 36 mg., a 25, a 12.5 y a cero progresivamente cada cuatro días. Con 36 mg., los 17-cetosteroides tuvieron un promedio de 5.4 mg.; con 25 mg., de 5.2; con 12.5 mg., de 5.8, y con cero fue de 5 mg.

Los promedios de 17-hidroxiesteroides fueron de 4 mg., 4 mg., 3.1 y cero por 24 horas. Los 17-cetogénicos revelaron promedios de 10.2 mg., 7.9 mg., 8.3 y 6 mg. por 24 horas. El promedio de pregnandiol fue de 21.4, 22.9, 23.3 y 21.9 miligramos por 24 horas respectivamente. La dosificación de estriol manifestó 42 mg. 50, 52 y 24 mg. por 24 horas en los diferentes promedios.

Los resultados de la prueba de estimulación con HACT fueron los siguientes: la cifra basal de 17-cetosteroides se encontró en 7.5 mg. por 24 horas. Con la administración de 25 unidades diarias las cifras obtenidas fueron 4 mg., 5.5 y 6 mg. El primer control reveló 7.2 mg. y el segundo 6 mg. (fig. 6). Los 17-hidroxiesteroides fueron, en el mismo orden: 4.6 miligramos, 5.6, 7, 8, 7.3 y 4.7 mg. por 24 horas. Respecto a los 17-cetogénicos, se observaron las cifras de 8.6, 12.8, 14, 20.8, 16.6 y 15.8 mg. por 24 horas, respectivamente. El pregnandiol fue de 21 miligramos en el control y de 26, 28.8,



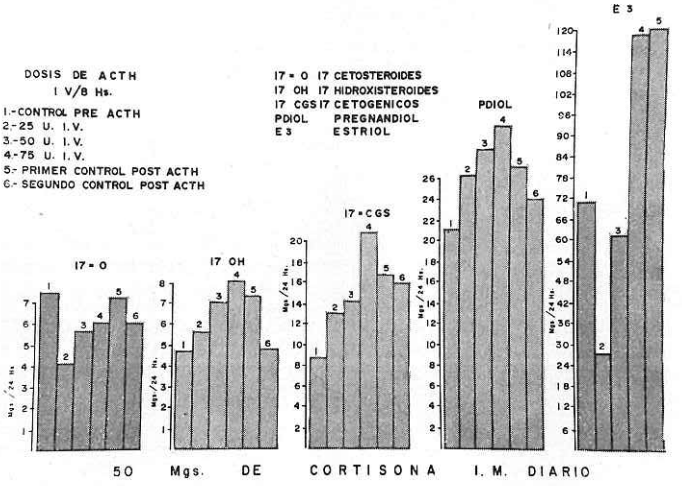
5 Adrenalectomía y embarazo. Dosificación de esteroides urinarios al reducir progresivamente la dosis de cortisona.

31, 27 y 24 mg. en las muestras siguientes. Por lo que hace al estriol, los hallazgos revelaron 70 mg., 27, 62, 118 y 120 miligramos en el primer control posterior; faltó la última determinación o segundo control.

En la prueba de la metopirona (fig. 7) se obtuvieron los siguientes datos: 17-cetosteroides, 6 mg. en el control previo, 6.8, 6.4 y 7.4 mg. en el control posterior. Los 17-hidroxiesteroides se encontraron en 4.7, 3.3, 2.9 y 5.2 mg. respectivamente y los 17-cetogénicos en 15.4, 12.8, 11.4 y 14.4 mg. por 24 horas. Los valores de pregnandiol fueron de 24 mg., 23.7, 21.5 y 25.4 respectivamente. Del estriol sólo fue posible obtener los dos últimos controles, que resultaron de 45.8 y 56.8 mg. por 24 horas respectivamente.

Discusión

Como ha podido observarse, no se registró ningún cambio importante en los 17-cetosteroides con la reducción de la cortisona, lo que probablemente indica que estos compuestos provienen exclusivamente del ovario de la mujer en este caso, ya que el metabolismo de los andrógenos hasta cierto punto, no está involucrado en la unidad feto-placentaria. En los 17-hidroxiesteroides sí se registró un descenso hasta cero, cuando la enferma presentó una crisis de insuficiencia suprarenal aguda. Los 17-cetogénicos se redujeron casi a la mitad. Conviene recordar que la técnica de Norimberski no solamente dosifica los 17-alfa-hidroxilados corticales como ocurre en la técnica de Porter Silber, sino que también se determinan compuestos tetrahidros, lo que implica que en la unidad feto-placentaria está sucediendo lo postulado por Pasqualini.[12, 13] cuando afirma respecto a la biosíntesis de esteroides corticales fetales, que la progesterona está sujeta a varias



6 Adrenalectomía y embarazo. Dosificación de esteroides urinarios en prueba de estimulación con HACT.

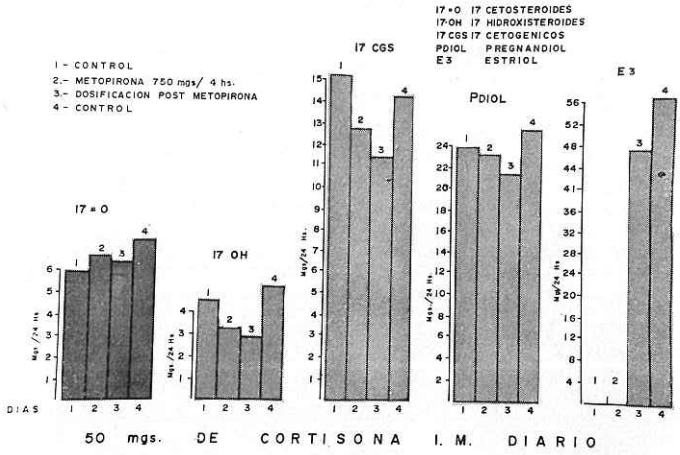
reacciones de hidroxilación en la suprarenal fetal, sintetizando por este camino todos los corticosteroides biológicamente importantes.

El pregnandiol urinario no sufrió cambios importantes, lo que concuerda con el hecho aceptado de que la progesterona se forma fundamentalmente en la placenta.

Respecto al estriol, éste sufrió un descenso importante al suspenderse el corticoide exógeno, bajando a 50 por ciento de las cifras obtenidas previamente y consideradas como control, lo que traduce sufrimiento fetal, al caer la paciente en la crisis de insuficiencia suprarrenal, o quizá un trastorno en la producción de dehidroepiandrosterona o su sulfato, precursores esenciales para la formación del estriol; quizá también señale este fenómeno una alteración enzimática en el compartimiento fetal, o bien localizada a nivel de la aromatización del anillo A, característico de este tipo de compuestos.

En cuanto a la prueba de estimulación con HACT, se observó que los 17-cetosteroides no sufren variación apreciable lo que nos permite sostener que este metabolito depende del ovario; en cambio, los 17-hidroxiesteroides sí experimentan una elevación progresiva hasta el doble con la administración de un total de 75 unidades de HACT, registrándose un descenso en el segundo control hasta la misma cifra basal. El mismo incremento se observa en la eliminación de los esteroides 17-cetogénicos, aunque en los dos controles post-HACT se mantienen elevados prácticamente al doble.

El pregnandiol urinario también tiende a mostrar cierta elevación al final de la prueba y todavía queda por encima



de la cifra basal; esta misma respuesta se observa con el estriol, aunque es mucho más ostensible, sobre todo al finalizar la prueba y queda todavía en el primer control post-HACT con esta elevación; desafortunadamente la dosificación del siguiente día no pudo efectuarse.

La prueba de la metopirona, practicada con el fin de conocer la acción de esta sustancia sobre la 11 beta-hidroxilación que se efectúa en la adrenal fetal, fue inefectiva; es decir, los 17-cetosteroides no sufrieron variación dentro de los días de acción del medicamento y si acaso, se registró una elevación en el control post metopirona, hecho que también sucede en los demás grupos de metabolitos esteroides estudiados.

Respecto a los 17-hidroxiesteroides y los 17-cetogénicos, si bien en la figura se observa un descenso, no es de significación ya que esta ligera variación puede depender de la eliminación urinaria, como

7 Adrenalectomía y embarazo. Dosificación de esteroides urinarios y administración de metopirona.

también puede suceder con el pregnandiol y aparentemente con el estriol, aunque este último no se pudo dosificar los dos primeros días.

El ligero incremento en miligramos que se observa en todos los esteroides puede resultar de una variación en la eliminación urinaria o bien por algún factor desconocido y poco trascendente.

Las glándulas suprarrenales son los órganos que poseen una mayor concentración de 21-hidroxilasa; por lo tanto, constituyen en el feto las estructuras encargadas de promover la síntesis de las principales hormonas corticales. Si esto sucede realmente, así estaríamos autorizados a pensar que la caída observada tanto en los 17-hidroxiesteroides como en los 17-cetogénicos es la consecuencia de alguna alteración enzimática de las suprarre-

nales fetales, de manera semejante a lo observado con el estriol.

Respecto al efecto observado con la administración de HACT, podría pensarse que determina una activación enzimática en la suprarrenal fetal y que de esa manera, facilita o promueve la síntesis de los compuestos corticoides. La elevación del pregnandiol es difícil de explicar y cabría considerar una estimulación al trofoblasto, que determinaría una mayor producción de progesterona, la que a su vez sería punto de partida para la formación de corticoides.

Lo anterior hace recordar los trabajos de Berg y Carmody, que encontraron una potencialización de hormonas coriónicas en ratas ovariectomizadas logrando el mantenimiento del embarazo con la aplicación de HACT y prednisolona, aduciendo que el efecto potencializador de HACT puede ser explicado por aumento en la secreción de corticoides por agrandamiento de las suprarrenales y que tal vez un mecanismo de retroalimentación pueda jugar un papel importante en el proceso reproductivo, regulando la salida de esteroides corticales en respuesta a los niveles de progesterona circulante.

Otros autores han efectuado ovariectomías en ratas apoyándose en el hecho de que las suprarrenales producen pequeñas cantidades de progesterona, después han observado que si se aplica HACT se registra un aumento en la concentración plasmática de esta hormona; de acuerdo con estas experiencias, se postula que HACT es capaz de elevar la producción de progesterona en la suprarrenal y puede contribuir al buen mantenimiento de la gestación en las ratas ovariectomizadas.

Respecto a la elevación del estriol, se pueden hacer las mismas consideraciones que para los corticoides; es decir, HACT influiría sobre el metabolismo de la dehidroepiandrosterona que constituye el principal precursor de la síntesis del estriol, y quizá también activando las enzimas placentarias que intervienen directamente en la síntesis antes mencionada. Hipkin por otra parte, ha mencionado la posible potencialización de la hormona coriónica gonadotrópica por la administración de HACT.

Los trabajos de Eberlein, Branchaud, Klein y Schweitzer sobre sangre del cordón umbilical, demuestran que los sulfatos de diversos corticoides se originan en el compartimiento fetal, ya sea que se secreten como tales o se produzcan durante el metabolismo de los correspondientes alcoholes esteroides en otros tejidos fuera de las suprarrenales.[14-17]

Opuestamente a los esteroides de las series 3 beta-sulfato, tales como el sulfato de dehidroepiandrosterona y el sulfato de 16-alfa-hidroxi dehidroepiandrosterona, que son hidrolizados extensamente por la placenta y subsecuentemente aromatizados, el destino de los 21 sulfato-esteroides en este órgano no está bien precisado.[18] Con excepción del sulfato de 11-desoxicorticosterona, los otros no son hidrolizados por las sulfatasas placentarias. El consenso general indica que los conjugados de este tipo no son metabolizados extensamente en la unidad feto-placentaria.

Asumiendo que los sulfatos corticoides son transportados a través de la placenta del compartimiento fetal al materno, su presencia en la orina de la madre constituye la base para determinar su importancia cuantitativa, así como el sitio de su origen.

Algunos estudios [19] han revelado un aumento progresivo en la excreción uri-

naria de sulfato de cortisol, cortisona, corticosterona y 11-dehidrocorticosterona desde la mitad del embarazo hacia el final del mismo. El sulfato de cortisol y de corticosterona son excretados en la orina materna en cantidades importantes y, en el postparto inmediato la excreción urinaria de estos cuatro conjugados desciende rápidamente a valores iguales a los encontrados en mujeres no embarazadas.

Esta caída brusca postparto sugiere una reducción importante en los procesos metabólicos y biosintéticos que conducen a la formación de estos conjugados en la madre, o bien que su principal sitio de origen es el feto mismo.[10]

Existen evidencias que sustentan esta segunda posibilidad [19] ya que diversos estudios han demostrado la presencia de cantidades importantes de cortisol, cortisona y corticosterona en la orina de los recién nacidos.

Obviamente es preciso continuar con estas investigaciones. No obstante, hasta el momento es permisible considerar que por medio de exámenes de laboratorio considerados de rutina, se pueden valorar los procesos metabólicos de estos esteroides en la unidad materno-feto-placentaria. Se ha observado un descenso de los corticoides 17-cetogénicos cuando no existe feto vivo o cuando sus suprarrenales no funcionan adecuadamente.

La dosificación en serie de estos esteroides podría resultar útil para conocer el estado del feto o del embarazo, tomándolos como índice del funcionamiento de la unidad feto-placentaria.

El doctor Juan Rodríguez Argüelles recibió su título de médico cirujano en el año de 1949. Efectuó su carrera hospitalaria en el Hospital Español de México y el Chicago Lying Hospital de la Universidad de Chicago, de 1949 a 1953, sus estudios de Maestría en Ciencias Médicas en 1969 y los de Doctorado de 1970 a 1971. Es profesor titular de Gineco-Obstetricia de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México desde el año de 1964, así como de numerosos cursos monográficos. Es autor de más de 90 trabajos publicados en la literatura médica periódica y colaborador en 10 libros. Después de ser jefe del Departamento de Enseñanza del Hospital de Gineco-Obstetricia No. 3 del Instituto Mexicano del Seguro Social, es actualmente titular de la Jefatura de Enseñanza e Investigación del propio Instituto. La Academia Nacional de Medicina lo recibió como miembro numerario de su Departamento de Cirugía, el 23 de agosto de 1972.

REFERENCIAS

1. Bannerjea, S. K.: *Index of placental function by endocrine assay and its clinical application in obstetrical practice.* J. Obst. Gynaec. Brit. Comm. *69*:693, 1962.
2. Randall, C. L.: *The placenta is only out of sight.* Amer. J. Obst. Gynec. *73*:931, 1957.
3. Greene, J. W., y Duhring, J. L.: *Placental function tests.* Amer. J. Obst. Gynec. *92*: 1030, 1963.
4. Villanueva-Gasca, A., y López-Ortiz, E.: *Valoración de la prueba de Wide-Gemzell semicuantitativa en diferentes estados del embarazo.* Ginec. Obstet. Méx. *21*:265, 1966.
5. Harkness, R. A., y Menini, E.: *Studies of urinary steroid excretion by an adrenalectomized woman during and after pregnancy.* Acta endocr. *45*:535, 1964.
6. Brown, J. B.; Beischer, N. A., y Smith, M. A.: *Excretion of urinary oestrogens in pregnant patients treated with cortisone and its analogues.* J. Obst. Gynaec. Brit. Comm. *75*: 819, 1968.
7. Levitz, M.: *Conjugation and transfer of fetal-placental steroid hormones.* J. Clin. Endocrinol. *26*:773, 1966.
8. Frandsen, V. A., y Stakemann, G.: *The site of production of oestrogenic hormones in human pregnancy. III. Further observations on the hormone excretion in pregnancy with anencephalic foetus.* Acta endocr. *47*:265, 1964.
9. Villanueva-Gasca, A.; Vázquez, R. C.; Espinosa de los Reyes, V., y Rodríguez Argüelles, J.: *Eliminación urinaria de corticoides 17-cetogénicos en el embarazo normal y amenaza de aborto.* Ginec. Obstet. Méx. *23*:483, 1968.
10. Villanueva-Gasca, A.; Bravo-Gutiérrez, R.; Espinosa de los Reyes, V., y Rodríguez-Argüelles, J.: *Corticoides 17-cetogénicos y otros es-*

teroides urinarios en mola hidatidiforme, óbito fetal y anencefalia. Ginec. Obstet. Méx. *27*: 1, 1970.
11. Barber, H.; Graber, E. A., y O'Rourke, J. J.: *Pregnancy and delivery after previous bilateral total adrenalectomy.* Obst. Gynec. *27*: 414, 1966.
12. Pasqualini, J. R.; Widquist, N., y Diczfalusy, E.: *Studies on the metabolism of corticosteroids in the human foeto-placental unit.* Acta endocr. *56*:308, 1967.
13. Siiteri, P. K., y MacDonald, P. C.: *Placental estrogen biosynthesis during human pregnancy.* J. Clin. Endocrinol. *26*:751, 1966.
14. Branchaud, C.; Schweitzer, M., y Giraud, C. J. P.: *Characterization of the 21-yl sulfates of 11 beta-17alpha-21-trihydroxypregn-4-ene 3, 20-dione in human cord plasma.* Steroids *14*:179, 1969.
15. Eberlein, W. R.: *Steroid and sterols in umbilical cord blood.* J. Clin. Endocrinol. *25*: 1101, 1965.
16. Klein, G. P.; Kertesz, J. P., y Chan, S. K.: *Urinary excretion of corticosteroid C-21 sulfates during human pregnancy.* J. Clin. Endocrinol. *32*:333, 1971.
17. Schweitzer, M.; Branchaud, C., y Giraud, C. J. P.: *Maternal and umbilical cord plasma concentration of steroids of the pregn-4-ene C-21-y 1 sulfate series at term.* Steroids *14*: 519, 1969.
18. Diczfalusy, E.: *The foeto-placental unit.* Pacile, A. y Finci, C. (Eds.). Amsterdam, Excerpta Med. Foundation. 1969, p. 63.
19. Giraud, C. P. J.: *Aspects of corticosteroid biogenesis and metabolism during the perinatal period.* Clin. Obst. Gynec. *14*:745, 1971.

COMENTARIO OFICIAL

EFRAÍN VÁZQUEZ *

Siempre interesante resulta cualquier esfuerzo encaminado a esclarecer las interrelaciones hormonales que ligan al feto con la madre a través de su intermediario común, a su vez activo y no simple medio de transferencia inerte, que es la placenta. Más trascendente aún resulta si en ello va implicada no sólo la curiosidad científica por conocer, sino la tendencia a la aplicación práctica en el diagnóstico y tratamiento de aquellas situaciones en que el feto se encuentra en peligro debido a complicaciones del embarazo derivadas del feto mismo, de enfermedad materna o de alteración intrínseca de la placenta. El trabajo presentado por los doctores Rodríguez Argüelles y Villanueva Gasca cae dentro de esta segunda categoría y por ello mi interés al comentarlo.

Después de revisar algunos datos de literatura extranjera y de hacer un resumen de trabajos previos firmados por ellos mismos y otros colaboradores, referentes a la determinación de algunos metabolitos de los esteroides en la orina materna durante el embarazo normal y algunas complicaciones obstétricas, los autores refieren como material nuevo sus estudios en un excepcional caso de embarazo en mujer que sufrió suprarrenalectomía aproximadamente un año antes de quedar embarazada.

Sus determinaciones hormonales y estudios dinámicos fueron hechos, según se infiere, poco después de la 25a. semana de la gestación, estando la paciente adecuadamente controlada con cortisona en cuanto a su homeostasis suprarrenal. Le suprimieron sucesivamente el tratamiento sustitutivo y fueron haciendo determinaciones de los metabolitos urinarios de origen probablemente fetal eliminados en la orina materna. Cuando dio muestras de insuficiencia suprarrenal aguda, la lograron equilibrar y después la sujetaron a pruebas de estimulación con HACT y de reserva pituitaria con metopirona. De sus resultados infieren algunas conclusiones que resultan interesantes.

La metodología empleada para la determinación de los esteroides urinarios es adecuada y sólo haré breves consideraciones al respecto. Parece razonable que hayan empleado dos técnicas diversas para medir los metabolitos de

* Académico numerario. Hospital Español de México.

los glucocorticoides suprarrenales, ya que tanto la reacción de Porter-Silber como la técnica de los 17-cetogénicos de Norymberski miden la cadena lateral 17,21-dihidroxi,20-ceto de los corticoides y por lo mismo, sus resultados expresan la suma de los siguientes esteroides eventualmente presentes en la orina: cortisona, cortisol, tetrahidrocortisona, tetrahidrocortisol, compuesto S y tetrahidro-S. Me supongo que la duplicación de técnicas fue con objeto de contrabalancear las posibilidades de error de una con la otra, ya que es sabido que, por ejemplo, la técnica de Norymberski da falsos resultados en presencia de reductores como la glucosa y medicamentos como el meprobamato; a su vez, la reacción de Porter y Silber es dada por otros compuestos no esteroides, lo cual hace que frecuentemente se les designe como "cromógenos P-S" más que como 17-hidroxicorticoides como fueran inicialmente denominados por los autores de la técnica.

El manejo de la paciente parece haber sido adecuado, pero en vista de que durante el periodo de estudio hizo un episodio de insuficiencia suprarrenal aguda, será interesante que en ocasión posterior se informe sobre el resultado final del embarazo, sexo y estado del feto al nacer y tolerancia de la madre al parto, así como la respuesta postparto de su homeostasis.

Los propios autores hacen notar que el producto dio señales de sufrimiento, ya que durante la supresión de cortisona disminuyeron muy ostensiblemente las cifras de estriol urinario, del que desde largo tiempo es sabido que revela bastante fielmente el "estado de la salud feto-placentaria", pues la suprarrenal fetal produce grandes cantidades de dehidroepiandrosterona (DHA), cuyo anillo A no puede ser aromatizado en la propia suprarrenal fetal, ya que ésta carece de la 3-beta hidroxi-deshidrogenasa que inicia ese proceso, y en cambio sí es aromatizado en la placenta, la que es muy rica en esa enzima, como hemos demostrado histoquímicamente nosotros y bioquímicamente varios otros investigadores, así como en los demás sistemas enzimáticos involucrados en la conversión de dehidroepiandrosterona en estriol.

Salvo por las diferencias en la especificidad de las respectivas técnicas, no encuentro explicación plausible para el hecho de que hayan descendido a 0 los cromógenos de Porter-Silber, en tanto que los 17-cetogénicos sólo disminuyeron a la mitad.

La permanencia de niveles estables en la eliminación de pregnandiol a lo largo de todos los estudios practicados a la paciente se explica fácilmente cuando se recuerda que su precursor, la progesterona, es producida en grandes cantidades por la placenta misma, independientemente del estado del feto, ya que no requiere la presencia de un producto vivo ni sano y puede proseguir incluso durante semanas después de la muerte fetal si la placenta permanece *in situ*.

La respuesta de los esteroides urinarios medidos en el presente estudio ante la estimulación por HACT, parece señalar que la suprarrenal fetal responde a ese estímulo específico aplicado a la madre, ya que aumentan los "corticoides". La aparente divergencia en los otros esteroides me parece que puede explicarse, no tanto atribuyendo la síntesis de 17-oxoesteroides al ovario materno, como hacen los autores, sino que la cifra de éstos, que eventualmente hubiera aumentado por la respuesta de la suprarrenal fetal, a partir de la DHA, en lugar de eliminarse en forma de oxoesteroides, como lo haría en otras circunstancias, es transformado por la placenta en estriol. Ya comenté más arriba la estabilidad de las cifras de pregnandiol y lo allí señalado es válido para esta prueba.

Por el contrario, los resultados encontrados por los autores parecen señalar una falta de respuesta a la metopirona, la cual, en realidad, explora la capacidad de reacción de la hipófisis ante la supresión de esteroides 11-beta-oxigenados, que son los únicos capaces de inhibir la producción de HACT. El incremento de ésta se traduce en circunstancias normales por la cifra elevada de otros esteroides como los 17-oxoesteroides y los 17-cetogénicos, como el compuesto S. La falta de elevación de estos compuestos parecería señalar, bien que la metopirona no atraviesa la barrera placentaria, o bien que la hipófisis fetal está funcionando ya al óptimo de su capacidad y es por lo mismo, insensible a un mayor estímulo.

Finalmente, haré unas breves consideraciones sobre el significado de las determinaciones de

hormonas en la orina respecto al estado funcional de la glándula productora. El esteroide o sus metabolitos en la orina son el resultante final del equilibrio entre muchos factores, cuya estabilidad no es siempre bien demostrada. La hormona producida en la glándula pasa a la circulación y se distribuye en equilibrio dinámico en una fracción libre y una conjugada a proteínas. La fracción libre es captada y a veces metabolizada en el órgano efector, en los tejidos en general, en el hígado (de donde puede sufrir una circulación enterohepática), en el parénquima renal mismo y, finalmente, su porción hecha hidrosoluble por conjugación, es eliminada por el glomérulo en forma pasiva y a veces por el tubo renal en forma activa de verdadera depuración selectiva. Estos procesos son todavía más complejos en un organismo en el que existen glándulas fetales, glándulas maternas y una gran glándula, efímera en su duración pero de una gran importancia metabólica, como es la placenta. Por eso, deben tomarse con precaución las conclusiones derivadas de estudios realizados en la orina materna, sobre todo en lo referente a corticoides.

A pesar de todas las limitaciones inherentes a lo que acabo de señalar, los trabajos como el que acabamos de oír son a veces los únicos que permiten ir haciendo retroceder la frontera de nuestra ignorancia, en tanto se aplican técnicas más dinámicas, como la administración de dehidroepiandrosterona a la madre y medición de su conversión a estriol, u otras más elaboradas, de las que estoy seguro que la inquietud de los autores los llevará a informarnos próximamente.

Con la seguridad de que su trayectoria científica, de la que he sido testigo durante 20 años, es garantía de que en el futuro la Academia se enriquecerá con los frutos de su experiencia y con las aportaciones de su recia personalidad, me es altamente grato y honroso dar la bienvenida al seno de la Corporación, en la persona del doctor Juan Rodríguez Argüelles, al distinguido compañero y al estimado amigo.