

MESAS REDONDAS ACADEMICAS

ENDOCRINOLOGIA DEL EMBARAZO *

I EL CUERPO AMARILLO DEL EMBARAZO

JAVIER SOBERÓN-ACEVEDO †

El cuerpo amarillo del ovario es una glándula de secreción interna que muestra características especiales: Fuera del embarazo tiene una vida temporal, solamente de 12 a 14 días, y aparece en forma periódica, acompañando al ciclo ovulatorio. Tiene su origen en los folículos primarios del ovario, aparece a la mitad del ciclo, inmediatamente después de la ovulación, en el momento en que se produce una elevación brusca de las hormonas folículoestimulante (HFE) y luteinizante (HL).

Si no hay fecundación e implantación, el cuerpo amarillo inicia una regresión, la

que dura cerca de 9 días después de haber ocurrido el fenómeno ovulatorio. Aproximadamente en diez semanas el cuerpo lúteo se transforma, por degeneración hialina, en un cuerpo blanco. Aún no se ha podido determinar el mecanismo por el cual el cuerpo amarillo en el humano tiene una vida efímera, de aproximadamente dos semanas. En animales de experimentación se han encontrado pruebas que sugieren que existe un factor endometrial con propiedades luteolíticas, el cual aún no se demuestra en la mujer.¹

Durante el ciclo menstrual, el cuerpo amarillo produce las hormonas esteroides ováricas (estrógenos y progesterona), que determinan la formación de un endometrio secretor, el que, en un momento dado, está en capacidad para recibir un huevo fecundado y anidarlo.

* Mesa redonda presentada en la sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina celebrada el 6 de junio de 1973.

† Académico numerario, Hospital de Gineco-Obstetricia No. 1, Instituto Mexicano del Seguro Social.

En ocasiones puede existir un cuerpo lúteo deficiente, trastorno que se conoce como "fase lútea corta" o "insuficiencia del cuerpo lúteo", que determina problemas de infertilidad o esterilidad,² y que básicamente se caracteriza por la presencia de ovulación, formándose un cuerpo amarillo con actividad hormonal deficiente, cuya sobrevivencia es menor de los 12 a 14 días habituales.

No se conoce plenamente la fisiopatología de este problema, pero se piensa que pueda ser la resultante de una alteración en la secreción de las gonadotropinas hipofisarias que ocasionaría un desarrollo folicular incompleto y una subsecuente formación defectuosa del cuerpo amarillo.³

El diagnóstico de una fase lútea corta se basa fundamentalmente en los siguientes datos:

- a) Antecedentes de esterilidad o abortos tempranos.
- b) Cifras bajas y no ascendentes de progesterona en el plasma, o de su metabolito, el pregnandiol urinario. Recientemente, también se ha propuesto que pueden encontrarse cifras bajas de 17 α -hidroxi-progesterona.
- c) La biopsia de endometrio muestra una imagen histológica que no corresponde a la fecha del ciclo menstrual, con una diferencia mayor de tres días.
- d) La curva de temperatura basal revela una elevación de poca magnitud y corta duración.

Se han ensayado numerosos tratamientos¹ para la insuficiencia del cuerpo lúteo, y parece ser que los mejores resultados se han obtenido mediante la inducción artificial de la ovulación con gonadotropinas

hipofisarias, lo que permite un desarrollo más adecuado del folículo. Teóricamente, también deben esperarse buenos resultados con el empleo de hormonas hipotálamicas liberadoras de gonadotropinas; sin embargo, la experiencia actual es insuficiente para poder considerar sus resultados como definitivos. Con respuestas variables, se han utilizado hormonas coriónicas en dosis de 10 000 U.I. por vía intramuscular, los días 20, 21 y 22 del ciclo menstrual, con el propósito de estimular la producción hormonal del cuerpo amarillo. La administración de progestágenos y de clomifén no parecen modificar la vida del cuerpo lúteo y por lo tanto no hay bases para su empleo en este problema.

Por lo que se refiere a la importancia que tiene el cuerpo amarillo durante el embarazo puede afirmarse, pues ha sido demostrado ampliamente,^{1, 4-7} que su actividad es fundamental para mantenerlo en las primeras ocho semanas y para algunos autores⁸ hasta la 10a. ó 12a. semana de la gestación, o sea hasta que la placenta toma su lugar como órgano formador de esteroides; sin embargo, no existen límites precisos para determinar la época exacta en que el embarazo queda libre de su dependencia hormonal del ovario.

La extirpación de los ovarios, que contienen al cuerpo lúteo, después de la décima semana no interfiere con el embarazo, excepto en 2 por ciento de los casos.⁹ Botella-Llusia,⁴ manifiesta haber removido ambos ovarios en el día 23 del ciclo, sin interrupción del embarazo, aunque el producto nació seis semanas antes de la fecha esperada; ahora bien, aun cuando otros datos del informe hacen suponer que los ovarios fueron extirpados un

tiempo después de lo que él señala, esta publicación corrobora a muchas otras que demuestran que el cuerpo lúteo puede ser removido hacia el final del segundo mes sin riesgo de provocar el aborto.

Las determinaciones de pregnandiol hechas en las mujeres en quienes el cuerpo lúteo es removido, demuestran que no hay descenso; por el contrario, los niveles de pregnandiol permanecen estables o se elevan en la misma forma que durante el embarazo normal, demostrándose que la fuente primaria de los gestágenos no es el ovario.⁹

La excreción urinaria de pregnandiol ha sido considerada como la prueba más práctica para indicar los niveles de gestágenos circulantes en el plasma. Ya que el cuerpo lúteo produce menor cantidad de progesterona que la placenta, suele observarse un descenso y después una elevación en la excreción de pregnandiol, a medida que el embarazo progresa. La discrepancia entre el pregnandiol excretado y la circulación de progesterona ha intrigado a muchos investigadores, suponiéndose que las cantidades excretadas indican mejor el nivel de producción de progesterona que la concentración plasmática.¹⁰

La función de la progesterona no es bien conocida; se sospecha que es un precursor importante en la síntesis de otros esteroides. En las córticosuprarrenales y aparentemente también en el ovario humano, la progesterona puede ser convertida en estrógenos.

En la fase de preanidación y durante la anidación temprana, la progesterona es de gran importancia en la producción y mantenimiento de un efecto adecuado del endometrio secretor, seguido por un crecimiento de la decidua. En el embarazo temprano y en el transcurso del mismo,

la progesterona junto con los estrógenos juega algún papel en el desarrollo del útero.

Más bien que un efecto directo sobre el miometrio, parecería que los estrógenos y la progesterona estimulan a la pituitaria para secretar hormona del crecimiento y a la tiroides para suministrar tiroxina. La hormona de crecimiento y la tiroxina en conjunto son las que determinan el desarrollo uterino. En el transcurso del embarazo, esta misma combinación puede ser la responsable del desarrollo de las glándulas mamarias, aunque hay datos experimentales que parecen mostrar que la progesterona y los estrógenos, junto con la hormona tiroidea, pueden dar algún desarrollo de los senos.

Csapo¹¹ manifiesta que uno de los más importantes papeles de la progesterona es la relajación del músculo uterino, de tal manera que se hace más resistente a estímulos de cualquier origen. De acuerdo con este autor, el bloqueo del útero por la progesterona es comparable al de la procaína en el nervio o en el músculo estriado.

En el conejo la progesterona desciende antes de que las contracciones empiecen a presentarse. La administración intramuscular de progesterona en el conejo prolonga en 25 por ciento el periodo gestacional. Hay un lapso de latencia de 20 horas antes de que el miometrio del conejo responda después de que ha sido bloqueado por la progesterona.

En la mujer el periodo latente no es bien conocido y podría ser tan corto que serían necesarias múltiples inyecciones, si la progesterona fuese utilizada como bloqueador. Con la sugestión de Csapo, Hendricks¹² colocó progesterona dentro del saco amniótico en algunas pacientes cerca

del término del embarazo e intentó la estimulación de contracciones, sugiriéndose la presencia de algún efecto inhibitorio. La inyección directa dentro del miometrio también parece producir un efecto inhibitorio.

Kumar y col.,¹⁰ trabajando con fracciones de miometrio humano *in vitro*, demostraron que el potencial de la membrana miometrial era más alto a medida que era mayor la concentración de progestágenos, por lo que supusieron que el mecanismo por el cual la progesterona relaja el miometrio humano es una hiperpolarización de la membrana. Estos mismos investigadores estudiaron los niveles plasmáticos de progesterona en la mujer embarazada en la semana 36, al término y en el parto y encontraron que los niveles de progesterona no descienden obligadamente al inicio del parto. En efecto, el parto puede iniciarse aun con una elevación de los niveles de progesterona, pero tal cosa no necesariamente constituye evidencia contradictoria, puesto que la progesterona sólo interviene en una parte del mecanismo del parto. Existen referencias sobre el efecto estimulante de la ocitocina y el papel inhibitorio de la ocitocinasa. El balance entre el efecto estimulante de la ocitocina y el efecto inhibitorio de la progesterona constituye el factor crítico. Además, la progesterona circulante aparentemente no es tan importante en la inhibición del miometrio como la cantidad de progesterona en el miometrio mismo. Cuánto de esta concentración es controlada por el feto y cuánto es controlada por la placenta, no está bien entendido por el momento. Es conocido, sin embargo, que hay más progesterona en la placenta que en la circulación materna o fetal y que en el miometrio hay una mayor

concentración en el sitio de la placenta que en el resto del útero.

Esta puede ser otra razón de por qué la placenta se desprende hasta después del nacimiento del niño. Observaciones empíricas⁴ han señalado desde hace mucho un efecto preventivo de abortos con agentes progestacionales.

No es claro qué parte del feto juega un papel en el metabolismo de la progesterona. Rawlings y Krieger han señalado que los niveles plasmáticos de progesterona dependen del sexo del feto. Con un feto masculino, los niveles de progesterona tienden a ser más altos que cuando el sexo del feto es femenino. Sin embargo, esto no ha sido totalmente corroborado.

Para finalizar, conviene hacer notar que todavía falta mucho por conocer acerca de la función del cuerpo lúteo durante el embarazo, sobre todo en los dos últimos trimestres, y acerca de su relación con las células granuloso-luteínicas que siguen incrementando su actividad en el transcurso del embarazo.

REFERENCIAS

1. Zárate, A.; MacGregor, C. y Castelazo Ayala, L.: *Endocrinología ginecológica y del embarazo*. México, La Prensa Médica Mexicana, 1973.
2. Mann, E.C.: *Habitual abortions*. Amer. J. Obstet. Gynec. 77:706, 1959.
3. Strott, C.A.; Cargalle, C.M. y Ross, G.T.: *The short luteal phase*. J. Clin. Endocr. 30: 246, 1970.
4. Botella Llusia, J.: *Obstetrical endocrinology*. Springfield, Charles C Thomas, 1961.
5. Diczfaluzi, E. y Troen, P.: *Steroid metabolism in the human foeto-placental unit*. Acta Endocr. 61:649, 1969.
6. Mikhail, G.: *Hormone secretion by the human ovaries*. Gynec. Invest. 1:5, 1970.
7. Zárate, A.: *Factores endócrinos involucrados en el mantenimiento del embarazo*. Rev. Invest. Clín. (Méx.) 22:385, 1970.
8. Diczfaluzi, E. y Borell, U.: *Influence of oophorectomy on steroid excretion in early pregnancy*. J. Clin. Endocr. 21:1119, 1961.

9. Zelenik, J.S.: *Endocrine physiology of pregnancy: endocrinology of pregnancy*. Clin. Obstet. Gynec. 8:539, 1965.
10. Kumar, D.; Wagetzuma, T.; Sullivan, W.J. y Barnes, A.C.: *Studies on the mechanisms of action of progesterone on the human myometrium*. Amer. J. Obstet. Gynec. 90:1355, 1964.
11. Csapo, A.I.: *The mechanisms of myometrial function and its disorders*. En: Bowers, K. (Ed.). *Modern trends in obstetrics and gynecology*. Londres, Butterworth, 1955, p. 20.
12. Hendricks, C.H.; Brenner, W.E.; Gabel, R.A. y Kereny, T.: *The effect of progesterone administered intraamniotically in late human pregnancy*. En: *Brook Lodge Symposium on Progesterone*. Augusta, Brook Lodge Press, 1961, p. 53.

II REGULACION HIPOTALAMO-HIPOFISARIA DURANTE EL EMBARAZO

ARTURO ZÁRATE,* ELÍAS S. CANALES * y JORGE SORIA *

Desde la introducción del radioinmunoanálisis en la determinación de las hormonas, se han venido aclarando una serie de procesos fisiológicos que antes desafiaban su comprensión. La endocrinología del embarazo es posiblemente una de las áreas en donde se han logrado más avances en los últimos años.¹

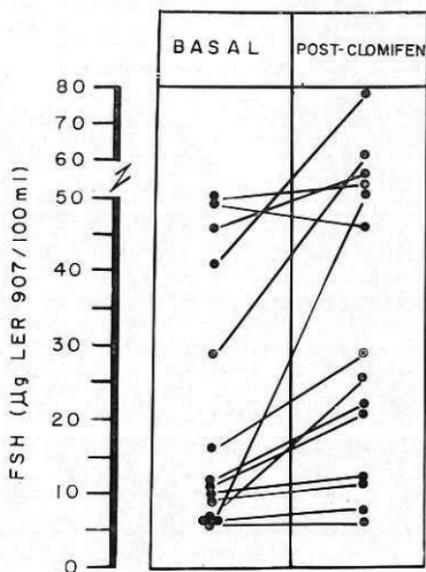
Tradicionalmente se consideraba que durante el embarazo la adenohipófisis se mantenía inactiva; sin embargo, los estudios funcionales recientes han mostrado que el eje hipotálamo-hipófisis permanece activo durante la gestación. En la actualidad se cuenta con sustancias que actúan específicamente sobre el área hipofisotrópica del hipotálamo, así como sobre las células en la adenohipófisis y de esta manera se ha facilitado la investigación. Así, el citrato de clomifén estimula directamente la secreción de las hormonas hipotalámicas gonadotrópicas, con la consecuente secreción de la hormona luteinizante (LH) y de la hormona estimulante

del folículo (FSH). Además, ya se cuenta con las hormonas hipotalámicas sintéticas que estimulan selectivamente: 1) a las células productoras de tirotrofina y por lo cual a este factor se le conoce como TRH y 2) la que estimula a las células gonadotrópicas, a la que se denomina hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH).

Efecto de la administración de clomifén

En la figura 1 se muestra el efecto del clomifén sobre la secreción de FSH durante el embarazo. La administración de 100 mg. diarios, por vía bucal, durante cinco días, originó aumento en la concentración sérica de FSH en ocho de catorce pacientes, lo cual se puede interpretar como evidencia de integridad funcional del sistema hipotálamo-adenohipofisario. La respuesta aparentemente no se modifica por las cantidades grandes de estrógenos, progesterona y hormona coriónica circulantes que son características de la gestación.²

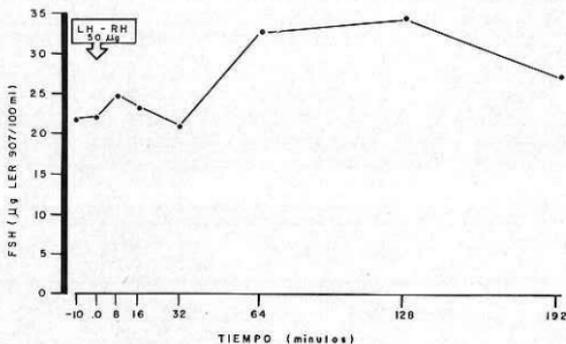
* Hospital de Gineco-Obstetricia No. 1, Instituto Mexicano del Seguro Social.



1 Concentraciones de hormona estimulante del folículo (FSH) en suero de 14 mujeres embarazadas, antes y al quinto día de administración de clomifén.

Reserva hipofisaria de gonadotropinas

Durante todo el curso del embarazo existe secreción constante de FSH, en cantidades comparables a las que se encuentran en la fase folicular del ciclo ovárico. Así mis-



2 La curva muestra la respuesta hipofisaria a la administración de hormona hipofisaria liberadora de gonadotropinas (LH-RH). Los puntos señalan la media de las determinaciones de FSH en sueros de dieciocho pacientes.

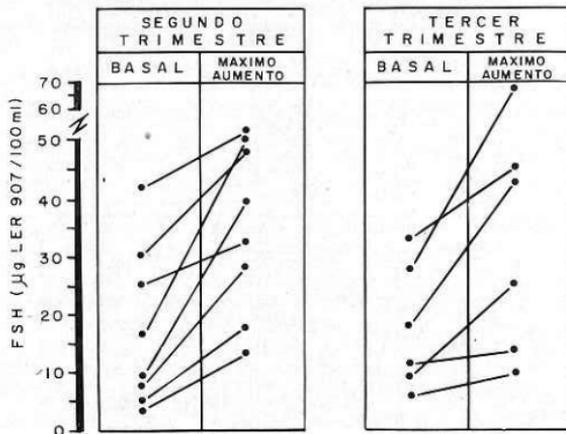
mo, la administración de LH-RH por vía endovenosa origina incremento en la concentración sérica de FSH, demostrándose, por lo tanto, que la adenohipófisis conserva su capacidad de respuesta al estímulo específico (fig. 2).

La curva de respuesta a la LH-RH es semejante a la que se encuentra en mujeres eumenorréicas durante la parte media de la fase folicular, con la excepción que el máximo incremento que provoca la LH-RH es comparativamente de menor cuantía. Además, no hay diferencia en la magnitud de la respuesta a LH-RH entre el segundo y el tercer trimestre del embarazo (fig. 3) y esto constituye una prueba más de que el medio hormonal cambiante de la gestación no modifica la capacidad de respuesta adenohipofisaria.³

Efecto de la administración de TRH

La administración intravenosa de TRH produce secreción inmediata tanto de tirotrófina hipofisaria (TSH) como de prolactín, sin que se observen cambios en la concentración sanguínea de tirotrófina ni de lactógeno placentarios. Estos hallazgos confirman la capacidad de respuesta adenohipofisaria y por otro lado señalan

3 Concentraciones basales de FSH y la máxima concentración (aumento) después de la administración de 50 μg de LH-RH. No hay diferencia apreciable en la respuesta obtenida en los dos últimos trimestres del embarazo.



un control secretorio independiente de las hormonas placentarias.⁴

Conclusiones

En base a estos resultados y a los de otros investigadores,^{4, 5} se puede concluir tentativamente que el eje hipotálamo-adenohipofisario mantiene un estado de actividad durante el embarazo y que además puede responder rápidamente a los estímulos específicos.

REFERENCIAS

1. Zárate, A.; MacGregor, C. y Castelazo Ayala, L.: *Endocrinología ginecológica y del emba-*

vazo. México, La Prensa Médica Mexicana, 1975.

- Zárate, A.; Canales, E.S.; Soria, J.; Schally, A.V. y Castelazo Ayala, L.: *La reserva hipofisaria de gonadotropinas en el embarazo. Efecto de LH-RH y clomifén sobre la secreción de FSH*. Memorias de la XII Reunión de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, México, 1972.
- Zárate, A.; Canales, E.S.; Soria, J.; MacGregor, C.; Mancero, P.J. y Schally, A.V.: *Pituitary responsiveness to synthetic LH-RH during pregnancy. Effect on FSH secretion*. Amer. J. Obstet. Gynec. 1973, por publicarse.
- Hershman, J.M.; Kojima, A. y Friesen, H.G.: *Effect of thyrotropin-releasing hormone on human pituitary thyrotropin, prolactin, placental lactogen, and chorionic thyrotropin*. J. Clin. Endocr. Metab. 36:497, 1973.
- Reyes, F.I.; Winter, J.S.D. y Faiman, C.: *Pituitary-ovarian interrelationships during the puerperium*. Amer. J. Obstet. Gynec. 114:589, 1972.

III FACTORES HORMONALES EN EL PARTO

LUIS SENTÍES-GUTIÉRREZ *

El embarazo tiene una duración determinada en cada especie animal, la cual varía desde 21 días en el ratón hasta 640 en el elefante. En la especie humana, la gestación llega a su término aproximadamente 280 días después del último periodo menstrual, y pocas veces, en ausencia de patología, el embarazo tiene una duración que se aleja del tiempo señalado.

Alcanzada la madurez del huevo, el útero que había permanecido poco activo durante toda la gestación, se contrae eficazmente hasta lograr la expulsión del feto y los anexos ovulares. En determinadas situaciones anormales, como la muerte del feto, el embarazo molar, y otras, la contractilidad uterina generalmente se desencadena en forma espontánea, en un término oportuno, más o menos breve, a pesar de que las condiciones hormonales en estas situaciones son enteramente diferentes a las del embarazo normal a término y de que, obviamente, en tales situaciones no puede invocarse alguna participación del feto en el desencadenamiento del parto.

A través de los años se han postulado incontables teorías sobre el determinismo del parto y se han realizado numerosos estudios para conocer la participación de factores mecánicos, reflejos y hormonales en el mismo, y precisar el papel de la madre y del feto en el proceso.¹⁻³

En algunas épocas se pensó en un factor único, otras veces se elaboraron teorías

complicadas. Los conocimientos actuales permiten afirmar, sin lugar a duda, que el comienzo del parto obedece a una interacción de factores fundamentalmente endocrinos.⁴ Así, Fuchs⁵ afirma que: "Actualmente hay evidencia de que el mecanismo que pone en marcha el parto sea preponderantemente hormonal". Se postula que el parto se desencadena cuando se altera el equilibrio entre los mecanismos frenadores y las fuerzas estimulantes del miometrio. Los factores que intervienen en el parto son de origen materno algunos, y otros que proceden del feto o de la unidad fetoplacentaria.

En la presente exposición se pretende examinar los mecanismos más comúnmente aceptados.

Estrógenos

Los estrógenos se producen en gran cantidad durante el embarazo. Entre ellos, el compuesto más importante es el estriol,⁶ que representa aproximadamente 90 por ciento de los estrógenos totales. Su síntesis se efectúa en la unidad fetoplacentaria por mecanismos que no cabe detallar.

El nivel de estrógenos durante el embarazo es diferente en diversos mamíferos; en la mujer se observa un ascenso progresivo hasta alcanzar su máxima concentración al comienzo del parto.⁶

Las funciones de los estrógenos son múltiples. En relación con el trabajo de parto, tienen un papel trófico preponderante sobre el miometrio: se produce un aumento de la masa muscular uterina y

* Académico numerario. Hospital de Gineco-Obstetricia No. 1, Instituto Mexicano del Seguro Social.

un incremento de su fuerza contráctil.⁷ Además, mejora la conducción muscular de los impulsos motores.

Su efecto sobre la contractilidad uterina es diferente en cada especie animal.⁸ En la rata tiene efecto estimulante directo; en cambio, en la mujer y en la mona, los estrógenos no inducen la contractilidad uterina, ni estimulan la dinámica del trabajo de parto espontáneamente iniciado. Así se explica que los intentos para provocar aborto mediante su administración hayan fracasado sistemáticamente.

En cuanto al efecto de los estrógenos sobre la respuesta uterina a la ocitocina en mujeres, existen opiniones discrepantes. Algunas investigaciones sugieren que los estrógenos "sensibilizan" al miometrio a la acción de esa hormona. La experiencia del autor indica que mujeres con muy bajos niveles de estrógenos, como los encontrados en el aborto diferido y en el huevo muerto y retenido, tienen respuesta satisfactoria a la ocitocina.⁹

En síntesis, el efecto primordial de los estrógenos, en relación con el trabajo de parto, consiste en "preparar" al útero para su función contráctil.

Progestágenos

Los progestágenos tienen un efecto evidente para mantener el embarazo en los mamíferos; la extirpación del cuerpo lúteo al principio de la gravidez causa aborto en algunas especies animales.

La fuente principal de producción de progesterona en la rata es el cuerpo lúteo. En otras especies y en la mujer, la progesterona se sintetiza en la placenta, a partir de colesterol.¹⁰

En la oveja los niveles de progesterona descienden varias semanas antes del par-

to; en cambio, en la mujer no disminuye el pregnandiol sino hasta después de la expulsión de la placenta, en que ocurre una caída brusca.¹¹

Generalmente, se ha atribuido a la progesterona una acción protectora dentro del equilibrio entre los factores estimulantes e inhibidores del útero que hemos mencionado anteriormente.

Las propiedades inhibitoras de la progesterona son evidentes en la coneja; así, la administración de progesterona exógena prolonga la duración del embarazo en animales de laboratorio.³ En cambio, en la especie humana la administración prolongada de progesterona no alarga la duración del embarazo.³

El efecto inmediato o agudo de la progesterona exógena administrada a la mujer en dosis elevadas ha sido ampliamente estudiado por Fielitz, Pose y otros investigadores del grupo de Montevideo,¹² quienes concluyen que la progesterona no modifica la contractilidad uterina en el parto espontáneo, ni inhibe la respuesta a la ocitocina exógena.

Hormonas neurohipofisarias

Ocitocina. Es una hormona que se origina en los núcleos supraópticos y paraventriculares del hipotálamo y se libera en el lóbulo posterior de la hipófisis.¹³ Esta sustancia tiene dos funciones primordiales: estimula la contractilidad uterina, y al activar el mioepitelio de los conductos galactóforos de la glándula mamaria, provoca la eyección láctea.^{14, 15}

La importancia que se ha concedido a esta hormona desde su descubrimiento, para desencadenar y mantener la actividad contráctil del útero, queda demostrada por el significado del término ocitocina,

que, etimológicamente, quiere decir: "nacimiento rápido".

La participación de la ocitocina en el determinismo del parto es tal que durante algún tiempo se consideró como el único factor regulador del trabajo de parto.

En 1955, Caldeyro-Barcia y colaboradores, en una publicación titulada *Hechos que evidencian que la secreción de ocitocina hipofisaria es quien gobierna la actividad uterina durante el periodo grávido puerperal*,¹⁶ hacen las siguientes aseveraciones:

1. "Se observa un aumento paralelo de la actividad contráctil uterina durante los días que preceden y siguen al parto, y el poder ocitócico del suero de la embarazada, medido por Suzor, Juret y colaboradores, quienes piensan que este poder ocitócico depende de la hormona neurohipofisaria.

2. La hormona sintetizada por Du Vignaud, semejante a la hormona natural de la hipófisis, tiene efecto ocitócico eyecto-lácteo y escaso efecto antiurético y vasopresor.

3. La inyección de ocitocina en dosis fisiológicas induce contracciones semejantes, tanto cualitativa como cuantitativamente, a las del parto.

4. La reducción de la infusión de ocitocina en el parto inducido causa rápido descenso de la actividad uterina, semejante al que se produce después del parto.¹⁷

5. La succión del pezón, según Petersen, produce descarga refleja de ocitocina, acompañada de estimulación uterina.

6. Ferguson¹⁸ ha demostrado, en la gata y la coneja, que la distensión cervical produce, en forma refleja, secreción de ocitocina".

Investigaciones más recientes de este mismo y otros grupos de autores, han per-

mitido demostrar el incremento de ocitocina circulante a medida que el parto progresa, y aún estimar cuantitativamente los valores de esta hormona.¹⁹

El desencadenamiento y la estimulación artificial de la contractilidad uterina, mediante la administración de ocitocina exógena, ponen de manifiesto la potencia de esta hormona.

La liberación de ocitocina es regulada por factores reflejos como el aumento de la tensión de las fibras del miometrio y la distensión del cérvix.²⁰ Estos mecanismos han sido demostrados experimental y clínicamente.¹⁸

Se sabe que la distensión del útero en el embarazo múltiple y en el polihidramnios puede originar partos prematuros;²¹ por otra parte, cuando artificialmente se produce dilatación cervical, es imposible detener el progreso del parto aun cuando se suprima el procedimiento estimulante. A este fenómeno se le ha llamado "círculo vicioso del parto".

No obstante el importante papel de la ocitocina en el determinismo del parto, su presencia no es indispensable para inducir la contractilidad uterina. Así lo demuestra el hecho de que la existencia de diabetes insípida o la hipofisectomía durante el embarazo, no impiden el desencadenamiento ni la evolución normal del trabajo de parto.

Ocitocinasa. Se trata de una enzima que se produce en la placenta durante el embarazo. Inicialmente se pensó que esta enzima, que inactiva a la ocitocina, decrecería a medida que la gravidez avanzaba, dejando así en libertad de acción a la ocitocina al término del embarazo. Sin embargo, los hallazgos de Mendez-Bauer, Carballo y otros, han demostrado que la ocitocinasa no decrece sino que al contra-

rio, aumenta a medida que el embarazo progresa.

Vasopresina. Esta hormona neurohipofisaria induce contractilidad uterina indistinguible de la producida con ocitocina. Sin embargo, su participación en el trabajo de parto espontáneo es poco probable, en vista de que la sensibilidad del útero a la vasopresina no aumenta a medida que el embarazo avanza, como sucede con la ocitocina,²² y la cantidad de vasopresina necesaria para inducir contractilidad uterina se acompañaría de los efectos principales de esta hormona, de tipo vasopresor y antiidiurético.

Hormonas de las glándulas suprarrenales

Ha sido perfectamente comprobado que la adrenalina pura inhibe la contractilidad uterina y que la noradrenalina incrementa la dinámica del útero.^{23, 24} Los extractos adrenales totales, que contienen aproximadamente 80 por ciento de noradrenalina y 20 por ciento de adrenalina, aumentan la frecuencia y el tono uterino. La liberación de estas hormonas por estímulos de tipo emocional principalmente puede influir sobre la dinámica del miometrio.⁴

Ha quedado bien establecido además, que los estimulantes beta adrenérgicos, como el isopropilarterenol y la orciprenalina, inhiben la contractilidad uterina; en cambio, las *aminas vasopresoras* producen un importante incremento de la actividad uterina en el embarazo a término, e inclusive, es posible inducir el trabajo de parto con ellas, como lo hemos demostrado en una comunicación anterior.^{9, 25}

El eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales del feto de oveja influye en la termi-

nación del embarazo, como lo demuestra el hecho de que la destrucción experimental del hipotálamo fetal prolonga la gestación;^{26, 27} en cambio, la aplicación de cortisol u otros glucocorticoides dentro del feto induce el parto prematuro.²⁸⁻³⁰

Clínicamente se ha podido comprobar en la mujer con feto anencéfalo, el cual tiene glándulas suprarrenales atróficas, que el embarazo generalmente se prolonga, excepto cuando existe sobredistensión uterina por polihidramnios.

Otras sustancias endógenas, como la acetilcolina y la histamina, tienen también influencia sobre la contractilidad del útero.

Prostaglandinas

Se ha demostrado que el líquido amniótico colectado durante el parto contiene altas concentraciones de prostaglandina F_{2α}. En cambio, antes del término estas sustancias no son demostrables. Se ha sugerido que la decidua puede ser la fuente de producción de las prostaglandinas encontradas en el líquido amniótico y en la circulación materna.³¹ La síntesis de prostaglandina se encuentra influida por los corticosteroides fetales.²⁹

Es probable que las prostaglandinas circulantes puedan estimular la contractilidad del útero mediante la liberación de ocitocina del lóbulo posterior de la hipófisis.³²

Inervación autónoma

Aunque el útero tiene inervación simpática y parasimpática, la participación nerviosa es poco trascendente durante el parto; así lo demuestra el hecho de que la denervación experimental no interfiere

la evolución del parto. Además, clínicamente se ha podido observar que ni la sección medular³³ ni los bloqueos subaracnoideos altos³⁴ modifican sensiblemente la contractilidad del útero.

La innervación colinérgica que estimula la contracción del útero no grávido parece ser inhibida durante el embarazo.

La estimulación del simpático produce liberación de catecolaminas, las cuales, teóricamente, podrían estimular la contracción del útero. Sin embargo, en la mujer el único efecto evidente de la estimulación del simpático es la incoordinación uterina.

Conclusiones

Se puede pues afirmar que son varios los factores que intervienen en el determinismo del parto y que todos ellos en última instancia tienen un componente endocrino, como sucede con la estimulación mecánica o nerviosa.

Algunos, como los estrógenos, actúan en forma indirecta, a lo largo de la gravidez, promoviendo el crecimiento uterino y aumentando la respuesta del efector a los estímulos, hasta alcanzar su máxima sensibilidad cuando se aproxima la fecha del término. Otros, como la ocitocina y las catecolaminas, actúan en forma inmediata. La ocitocina desempeña un papel preponderante en el parto normal a término.

Otras sustancias endógenas, como las catecolaminas, probablemente actúen en situaciones especiales. Las prostaglandinas tienen una función aun no bien definida.

El feto participa en el proceso tanto por su intervención en la síntesis de estrógenos, como a través de sus hormonas adrenocórticotropa y suprarrenales.

La conclusión más cierta es que ninguno de los factores señalados es indispensable para promover la contractilidad uterina y el vaciamiento del útero.

REFERENCIAS

1. Cabot, H.M.; Pose, S.V. y Alvarez, H.: *Effects of volume changes on the contractility of the pregnant human uterus*. XXI Congr. Inter. Ciencias Fisiol. Buenos Aires. 1959.
2. Caldeyro Barcia, R.: *Function of the pregnant uterus*. XXI Congr. Inter. Ciencias Fisiol. Buenos Aires. 1959.
3. Reynolds, S.R.M.: *Physiology of the uterus*. 2a. ed. Nueva York, Hoeber. 1949.
4. Caldeyro Barcia, R.: *Contractility of the pregnant human uterus and controlling factors*. XXI Congr. Inter. Ciencias Fisiol. Buenos Aires. 1959.
5. Fuchs, F.: *Endocrine factors in normal and abnormal labor*. Int. Gynaec. Obst. 8:4, 1970.
6. Diczfaluzi, E. y Mancuso, S.: *Oestrogen metabolism in pregnancy*. En: *Foetus and placenta*. Kloppner, A. y Diczfaluzi, E. (Eds.). Oxford, Blackwell Scientific Pub. 1960, p. 191.
7. Carsten, M.E.: *Regulation of myometrial composition, growth and activity*. En: *Biology of gestation*. Assali, N.S. (Ed.). Nueva York, Academic Press. 1968, Vol. 1, p. 355.
8. Csapo, A.I. y Corner, G.W.: *The effect of estrogen on the isometric tension of rabbit uterine strips*. Science 117:162, 1953.
9. Senties, L.; Castelazo, L. y Herrera Lasso, F.: *Ocitocina en infusión endovenosa para el vaciamiento del útero con huevo muerto a diversas edades del embarazo*. Ginec. Obstet. Mex. 16:177, 1961.
10. Short, R.V. y Eton, B.: *Progesterone in blood. III. Progesterone in the peripheral blood of pregnant women*. J. Endocrinol. 18:418, 1959.
11. Craft, I.; Wyman, H. y Sommerville, I.F.: *Serial analysis of plasma progesterone and pregnanediol in human pregnancy*. J. Obstet. Gynaec. Br. Commonw. 76:1080, 1969.
12. Fielitz, A. y Pose, S.V.: *Influencia de la progesterona sobre la respuesta a la ocitocina del útero humano grávido*. II Congr. Uruguayo de Ginecología. 1957.
13. Theobald, G.W.: *The neurohypophysis and labour*. En: *Scientific foundation of obstetrics and gynaecology*. Philipp, E.; Barnes, J. y Newton, M.P. (Eds.). Londres, W. Heinemann. 1970, p. 514.
14. Caldeyro Barcia, R.: *Oxytocin in pregnancy and labour*. First International Congr. of Endocrinology, Copenhagen, 1960.
15. Caldeyro Barcia, R. y Sereno, J.A.: *The reactivity of the pregnant uterus to oxytocin*

- throughout pregnancy. En: *Oxytocin*. Londres, Pergamon Press, 1960.
16. Caldeyro Barcia, R.; Alvarez, H. y Poseiro, J.J.: *Hechos que evidencian que la secreción de ocitocina hipofisaria es quien gobierna la actividad uterina durante el período grávido puerperal*. IX Congr. Argentino de Obst. y Gin. 1955.
 17. Sica Blanco, Y. y Sala, N.L.: *Uterine contractility at the beginning and at the end of oxytocin infusion*. En: *Oxytocin symposium*. Caldeyro Barcia, R. (Ed.). Londres, Pergamon Press, 1961.
 18. Ferguson, J.K.W.: *A study of the motility of the intact uterus at term*. Surg. Gynecol. Obstet. 90:108, 1941.
 19. Caldeyro Barcia, R. y Poseiro, J.J.: *Oxytocin and contractility of the pregnant human uterus*. Ann. Acad. Sci. 75:813, 1959.
 20. Fisch, L.; Sala, N.L. y Schwarcz, R.L.: *Effect of cervical dilatation upon uterine contractility in pregnant women and its relation to oxytocin secretion*. Amer. J. Obstet. Gynecol. 90:108, 1964.
 21. Caldeyro Barcia, R.; Pose, S.V. y Alvarez, H.: *Uterine contractility in polyhydramnios and the effects of the withdrawal of the excess of amniotic fluid*. Amer. J. Obstet. Gynecol. 73:1238, 1957.
 22. Caldeyro Barcia, R.; Sica Blanco, Y. y Alvarez, H.: *Oxytocin in labor and in milk ejection*. En: *Perspectives in Biology*. Cori, C.F.; Foglia, V.G.; Leloir, L.F. y Ochoa, S. (Eds.).
 23. Garrett, W.: *The effects of adrenaline and noradrenaline on the intact human uterus in late pregnancy and labour*. J. Obstet. Gynaec. Br. Commonw. 61:586, 1954.
 24. Kaiser, I.H.: *The effect of epinephrine and norepinephrine on the contractions of the human uterus in labor*. Surg. Gynecol. Obst. 90:649, 1950.
 25. Senties, L.: *Efecto de algunas aminas vasopresoras sobre la dinámica del útero humano grávido*. II Jornada Méd. Bional del HGO No. Uno, IMSS, 1966.
 26. Liggins, G.C.; Kennedy, P.C. y Holm, L.W.: *Failure of initiation of parturition after electro-coagulation of the pituitary of the foetal lamb*. Amer. J. Obstet. Gynecol. 98:1080, 1967.
 27. Liggins, G.C. y Kennedy, P.C.: *Effects of electrocoagulation of the foetal lamb hypophysis on growth and development*. J. Endocr. 40:371, 1968.
 28. Alexander, D.P.; Britton, H.G.; Forsling, M.L.; Nixon, D.A. y Ratcliffe, J.G.: *The concentrations of adrenocorticotropin, vasopressin and oxytocin in the foetal and maternal plasma of the sheep in the latter half of gestation*. J. Endocr. 49:179, 1971.
 29. Basset, J.M. y Thorburn, G.D.: *Foetal plasma corticosteroids and the initiation of parturition in sheep*. J. Endocr. 44:285, 1969.
 30. Beverly, E.; Pearson, y Diez d'Aux, R.C.: *Steroid levels in the human fetus: Cortisol and cortisone*. J. Clin. Endocr. 35:678, 1972.
 31. Karim, S.M.M.: *Appearance of prostaglandin F2a in human blood during labour*. Brit. Med. J. 4:618, 1968.
 32. Gillespie, A.; Brummer, H.C. y Chard, T.: *Oxytocin release by infused prostaglandin*. Brit. Med. J. 2:543, 1972.
 33. Beyer, C. y Mena, F.: *Parturition and lactogenesis in rabbits with high spinal cord transection*. Endocrinology 87:195, 1970.
 34. Alvarez, H.; Poseiro, J.J.; Pose, S.V. y Sica Blanco, Y.: *Effects of the anesthetic blockage of the spinal cord on the contractility of the pregnant human uterus*. XXI Congr. Inter. Ciencias Fisiol. Buenos Aires. 1959.

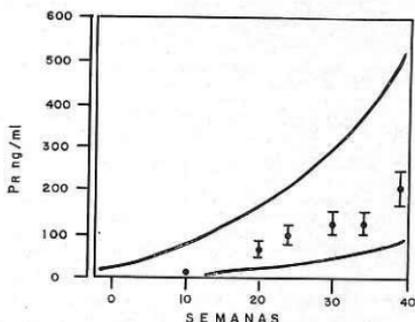
IV FISILOGIA DE LA LACTANCIA

CARLOS MACGREGOR * ‡ y ARTURO ZÁRATE ‡

Se ha encontrado que la lactancia es esencialmente normal en pacientes que sufren trastornos del hipotálamo como la diabe-

tes insípida, pero que, en cambio, no hay lactancia en casos de lesión adenohipofisaria. Estas observaciones sugieren que el lóbulo anterior de la hipófisis desempeña el papel fundamental en la fisiología de la lactancia. Así mismo, la disponibilidad

* Académico numerario.
 ‡ Hospital de Gineco-Obstetricia No. 1, Instituto Mexicano del Seguro Social.



1 Secreción de prolactín durante el embarazo. La concentración sanguínea de prolactín aumenta progresivamente durante el embarazo.²

de técnicas analíticas precisas para la determinación de hormonas en la sangre, permitió conocer que el prolactín desempeña un papel relevante en este proceso.¹

El hipotálamo mantiene constantemente inhibida la secreción de prolactín y sólo durante el embarazo la hipófisis escapa paulatinamente a tal "freno" y se secreta prolactín, que alcanza su máxima producción poco antes del parto, y se mantiene así durante toda la lactancia (fig. 1).

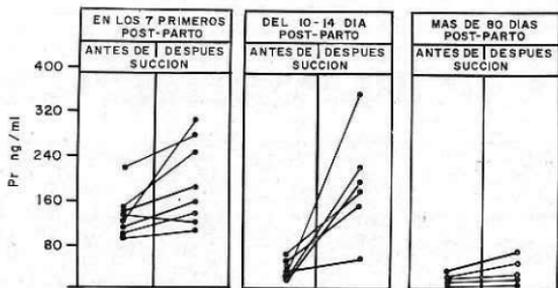
El prolactín viaja por la circulación y alcanza a las glándulas mamarias, en donde va a actuar a nivel de la membrana celular de los acinis glandulares para desencadenar todo el proceso bioquímico que termina en la formación de leche. Debe

mencionarse que la ocitocina, a la cual se le confirió en el pasado una gran importancia en estos procesos, sólo tiene efecto sobre las fibrillas musculares de los conductos galactóforos para facilitar la salida de la leche y por lo tanto no participa propiamente en la síntesis láctea.

Al establecerse en el postparto la succión del pezón, se origina una secreción mayor de prolactín y si las condiciones hormonales son favorables ocurre secundariamente la síntesis y secreción láctea (fig. 2).

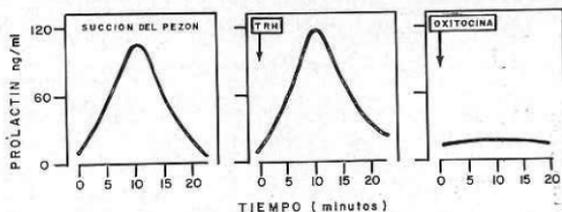
Efecto de la administración de hormona hipotalámica estimulante de la tirotrófina (TRH) durante la lactancia

La TRH estimula la síntesis y secreción de tirotrópina, pero en dosis farmacológicas produce, colateralmente, secreción de prolactín y esta propiedad ha facilitado el estudio de la lactancia (fig. 3). Ya se ha mencionado que la succión del pezón es un estímulo eficaz para inducir la secreción de prolactín, pero esta respuesta está condicionada por el tiempo transcurrido después del parto, obteniéndose la mayor secreción en los primeros días después del mismo, disminuyendo posteriormente (fig 2). En cambio, la administración de TRH da lugar a secreción de prolactín



2 Efecto de la succión del pezón sobre la concentración sérica de prolactín. Inmediatamente después del parto, las cifras basales de prolactín en suero son elevadas y se obtiene un incremento después de la succión del pezón. Posteriormente, desciende la concentración de prolactín y la respuesta al estímulo del pezón cambia de acuerdo con el tiempo transcurrido después del parto.²

3. Secreción de prolactín con varios estímulos. La administración de hormona liberadora de tirotrópina (TRH) produce una respuesta igual a la que se obtiene con la succión del pezón; en cambio, la administración de ocitocina no modifica la secreción de prolactín.



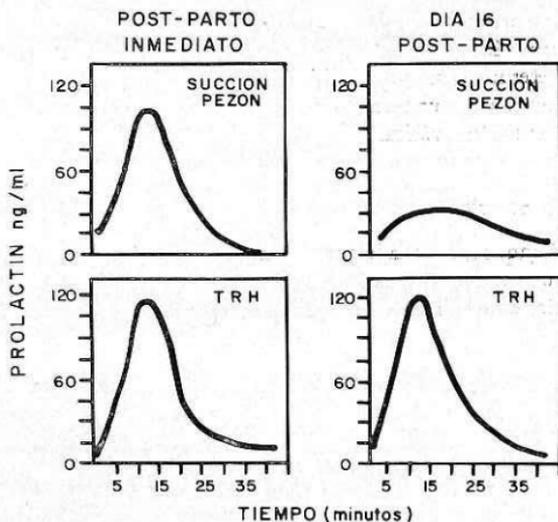
que no se modifica por el tiempo transcurrido después del parto (fig. 4). Se ha intentado aprovechar este efecto en la ganadería y también existen algunos estudios en la especie humana que inicialmente parecen mostrar que la cantidad y tiempo de la lactancia pueden aumentarse con la administración de TRH sintética.² Son necesarias más investigaciones a este respecto antes de poder establecerse conclusiones terapéuticas definitivas.

También se ha demostrado que estrógenos y progestágenos no bloquean el

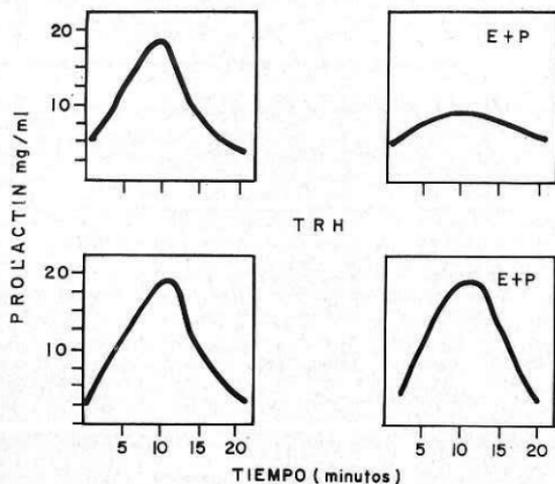
efecto de TRH sobre la secreción de prolactín y esto tiene implicaciones fisiológicas (fig. 5). Por último, se ha comprobado que la administración de ocitocina no estimula la secreción hipofisaria de prolactín durante la lactancia (fig. 3).

Secreción gonadotrópica en la lactancia

La adenohipófisis no deja de secretar gonadotropinas durante el embarazo y, al iniciarse la lactancia, tampoco ésta suprime la secreción de gonadotropinas.³ No obstante,



4. Efecto de la lactancia y TRH sobre la secreción de prolactín. Dos semanas después del parto, la succión del pezón no produce el mismo efecto sobre la secreción de prolactín y en cambio la acción de TRH no se modifica.



5 La administración de estrógenos (E) y progesterona (P) disminuye la secreción de prolactina en la lactancia. La administración simultánea de TRH anula el efecto de los esteroides sexuales.

te lo anterior, las mujeres atraviesan un periodo de amenorrea y esterilidad durante la lactancia y por tal motivo se han investigado otros factores que explicaran tal situación. Hasta la actualidad existen algunas observaciones que sugieren que los ovarios atraviesan por cierto estado de insensibilidad a las gonadotropinas durante la lactancia,⁴ pero no se ha podido determinar si es que la hiperprolactinemia tiene o no una relación directa sobre la condición ovárica.

Conclusiones

Aunque se ha adelantado mucho en el conocimiento de la fisiología de la lactancia, aún existen puntos oscuros que de-

safían su esclarecimiento. El poder contar con inductores específicos de la secreción de prolactina y determinar esta hormona en la sangre, tal vez permita alcanzar indicaciones terapéuticas y de control de la fertilidad en el futuro.

REFERENCIAS

1. Zárate, A.; Canales, E.S.: *Prolactin: Secreción en condiciones fisiológicas y en patología*. Gynec. Obstet. Méx. 33:109, 1973.
2. Tyson, J.E.; Firesen, H.G. y Anderson, M.S.: *Human lactational and ovarian response to endogenous prolactin release*. Science 177:897, 1972.
3. Zárate, A.; MacGregor, C. y Castelazo Ayala, L.: *Endocrinología ginecológica y del embarazo*. México, La Prensa Médica Mexicana, 1973.
4. Zárate, A.; Canales, E.S.; Soria, J.; Ruiz, F. y MacGregor, C.: *Ovarian refractoriness during lactation in women*. Amer. J. Obstet. Gynec. 112:1130, 1972.