

SIMPOSIO

## AVANCES RECIENTES EN ENDOCRINOLOGIA GINECO-OBSTETRICA \*

### I FISIOLOGIA Y REGULACION DE LA LACTANCIA

LUIS CASTELAZO-AYALA † y ARTURO ZÁRATE §

El componente básico de la glándula mamaria es el alveolo, que está compuesto por una capa sencilla de células epiteliales encargadas de secretar la leche. El alveolo está rodeado por bandas de tejido mioepitelial contráctil y una red vascular muy abundante. La luz del alveolo se conecta al conducto colector intralobar que también está provisto de células musculares. Este sistema productor de leche depende para su función de múltiples factores hormonales que principalmente actúan en dos etapas, la pubertad y el embarazo. Dentro

de este grupo de hormonas, el prolactín desempeña el papel más importante y condiciona directamente la producción de la leche. El efecto primario del prolactín se ejerce sobre el alveolo mamario, en donde se acopla con los receptores específicos localizados en la membrana de la célula epitelial y de esta manera desencadena los cambios bioquímicos subsecuentes que determinan finalmente la producción de la leche. El prolactín prepara a la glándula mamaria para la lactancia y la lactogénesis, pero coadyuvan, en acción sinérgica, los esteroides sexuales, el cortisol, la insulina, la hormona de crecimiento, la tiroxina, la hormona paratiroides y el lactógeno placentario;<sup>1-3</sup> es decir, un buen número de hormonas de origen diverso y con acciones e interacciones variadas.

\* Presentado en las XVI Jornadas Médicas de la Academia Nacional de Medicina en la ciudad de León, Guanajuato, en enero de 1975.

† Académico titular.

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

## Mecanismo de la secreción del prolactín

El hipotálamo regula la secreción del prolactín a través de una hormona que, vertida en la circulación, alcanza a la adenohipófisis y produce un efecto de tipo inhibitorio sobre las células mamotrópicas. Se piensa que esta neurohormona es un polipéptido de cadena corta y se le denomina factor inhibidor del prolactín (FIP). A su vez, la secreción del FIP se modifica de acuerdo con la concentración sanguínea cerebral de los neurotransmisores, dopamina y noradrenalina, así como de los estrógenos y la progesterona. Se cree que pudiera existir otro mecanismo regulador de la secreción del prolactín pero de tipo estimulador, es decir, una "hormona estimuladora del prolactín". Finalmente, en forma experimental, la administración de hormona liberadora de tirotrópina o HLT es capaz de estimular no sólo la secreción de tirotrópina sino también la de prolactín, por lo que se ha supuesto que la hormona estimulante del prolactín pudiera tener una estructura química semejante a la de la HLT.<sup>4-5</sup>

## Embarazo

La concentración del prolactín en sangre aumenta progresivamente durante la gestación y alcanza su máximo en el momento del parto porque, a partir de entonces, desciende en forma rápida. El aumento del prolactín en relación a su propio nivel fuera de la gestación es aproximadamente 20 a 25 veces al final del embarazo y esto se interpreta como una preparación fisiológica para tener listos los órganos productores de leche. Llama la atención que durante la gestación no existe salida de

leche a pesar de la gran cantidad de prolactín circulante lo que se explica por el hecho de que los estrógenos bloquean la glándula mamaria; en el postparto descienden rápidamente los estrógenos y aparece la lactancia, la cual aumenta al establecerse la succión del pezón.

## Lactancia

Para que se inicie la lactancia es necesaria una concentración sanguínea elevada de prolactín, pero después se mantiene sin su participación. La succión del pezón desencadena un reflejo medular que llega después al hipotálamo y produce ya sea una inhibición en la secreción del FIP o bien una estimulación del HLT. Cualquiera que sea el mecanismo, el resultado es una salida del prolactín a la circulación.

Cumplida su función, la adenohipófisis tarda aproximadamente tres horas en recuperarse para volver a producir prolactín, lo cual se puede relacionar con los intervalos de amamantamiento. El grado de secreción de prolactín como respuesta a la tetada guarda cierta relación con la cantidad y calidad de la leche.

Durante la succión del pezón también se activa otro arco reflejo medular que desencadena la secreción de oxitocina, cuya acción se ejerce sobre las células mioepiteliales permitiendo la expulsión de la leche. Este vaciamiento alveolar es indispensable para mantener la lactancia. Así también se puede explicar porqué hay salida de leche cuando la madre oye el llanto del niño o juega con él, pues los estímulos sensoriales activan la vía medular refleja de la oxitocina.

Se sabe que la amenorrea y el periodo de esterilidad es más prolongado en las primerizas que amamantan, debido a que

los ovarios pasan por un estado refractario al estímulo adenohipofisario. Tal vez el prolactín tiene una participación en esta disminución de la respuesta ovárica pero no ha podido determinarse su mecanismo. Si este fuera el caso, al prolongar artificialmente la lactancia se podrían alcanzar ventajas económicas, sanitarias y de control de fertilidad.

### Regulación de la lactancia

Al definir con precisión la fisiología de la lactancia ha sido posible estudiar el mecanismo de acción de varios fármacos sobre la secreción de leche. Existen varias condiciones en las que está indicado suprimir la lactancia y esto se puede conseguir eficazmente con el uso de sustancias como la ergocriptina que, por una acción directa sobre la adenohipófisis, es capaz de bloquear la secreción de prolactín, o con agentes del tipo de los estrógenos que, por un efecto directo sobre la glándula mamaria, impiden la acción del prolactín sobre las células alveolares.<sup>6</sup> La utilización de estos medicamentos se decide de acuerdo con el caso, los antecedentes de la

paciente y los efectos colaterales. Así mismo, empieza a estudiarse, en la actualidad, el efecto de algunas sustancias para incrementar la producción de leche;<sup>7</sup> fundamentalmente se está experimentando con agentes estimuladores del prolactín y los resultados parecen ser prometedores.

### REFERENCIAS

1. Fournier, P. J. R.; Dejardins, P. D. y Friesen, H. G.: *Current understanding of human prolactin physiology and its diagnostic and therapeutic applications. A review.* Amer. J. Obstet. Gynec. 118:337, 1974.
2. L'Hermite, M.: *The present status of prolactin assay in clinical practice.* Clin. Endocrinol. Metab. 2:423, 1975.
3. Zárate, A.; MacGregor, C. y Castelazo-Ayala, L.: *Endocrinología ginecológica y del embarazo.* México, La Prensa Médica Mexicana, 1973.
4. Bowers, C. Y.; Friesen, H. G. y Folkers, K.: *Further evidence that TRH is also a physiological regulator of PRL secretion in man.* Bioch. Biophys. Res. Comm. 51:512, 1973.
5. Noel, G. L.; Suh, H. K. y Frantz, A. G.: *L-Dopa suppression of TRH-stimulated prolactin release in man.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 36:1255, 1973.
6. Jaffe, R. B.; Hoynen, B.; Keye, W. R. y Midgley, Jr., A. R.: *Physiologic and pathologic profiles of circulating human prolactin.* Amer. J. Obstet. Gynec. 117:757, 1973.
7. Tayson, J. E.; Hwang, P.; Guyda, H. y Friesen, H. G.: *Studies of prolactin secretion in human pregnancy.* Amer. J. Obstet. Gynec. 113:14, 1972.

## II APLICACION CLINICA DE LAS HORMONAS HIPOTALAMICAS

ARTURO ZÁRATE \*

### Hormona liberadora de gonadotropinas

Hace tres años, Schally<sup>1</sup> logró la purificación, la determinación de la estructura

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

y la síntesis de la hormona hipotalámica responsable de regular la secreción de las hormonas luteinizante (HL) y estimulante del folículo (HEF). Desde entonces, los clínicos han dispuesto de esta hormona para su uso en pacientes, y con ello se ha logrado conocer su utilidad diagnóstica y terapéutica.

### *Utilidad terapéutica*

La hormona liberadora de HL ha demostrado ampliamente su potencial terapéutico en la esterilidad anovulatoria, pero existen ya algunos estudios preliminares de su utilización en la esterilidad masculina.

En los estudios clínicos iniciales efectuados en el hospital de Gineco-Obstetricia No. 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social, con dicha hormona de origen porcino se logró inducir la ovulación y el embarazo, en una mujer que había sido tratada previamente con gonadotropinas extraídas de la orina de mujeres postmenopáusicas con el objeto de iniciar el desarrollo folicular. Posteriormente se confirmó la utilidad de esta hormona para inducir la ovulación, cuando se le administró en forma sintética por vía intramuscular.<sup>2</sup> Más adelante se ha conseguido la síntesis de sustancias análogas a la hormona hipotalámica liberadora de HL que poseen una acción biológica más potente y prolongada. Mediante estos análogos se espera simplificar la terapéutica de la anovulación, ya que hasta ahora ha sido muy difícil establecer la dosis y la duración del tratamiento, haciendo que cada caso tenga que ser considerado individualmente.

### *Prueba diagnóstica*

La administración de este producto, tanto por vía intravenosa como muscular, puede ayudar a diferenciar el sitio de la alteración en algunos casos de hipogonadismo, sobre todo cuando se le combina con la prueba de clomifén: <sup>3-4</sup> una respuesta negativa al clomifén y a la HL-HL indican que se trata de una lesión hipofisaria, en cambio una respuesta positiva a la LH-

RH podría indicar una patología hipotalámica. Finalmente, pueden encontrarse casos en los que se obtienen respuestas positivas tanto al clomifén como a la HL-HL, lo que indica un trastorno disfuncional a nivel hipotalámico. La utilización de estas pruebas en la ginecología diaria, seguramente facilitará el diagnóstico y permitirá seleccionar la terapéutica más apropiada para el caso particular.

### **Hormona liberadora de tirotrófina**

Aunque el efecto principal de esta hormona es sobre la secreción de tirotrófina, se encontró que colateralmente desencadenaba la liberación de prolactín y se ha aprovechado en la clínica esta propiedad, utilizando la hormona liberadora de tirotrófina (HLT) en casos particulares. Algunos estudios preliminares parecen sugerir que la administración de HLT por vía bucal durante el puerperio puede aumentar y prolongar la lactancia.<sup>5</sup> Por otro lado, la administración de HLT por vía endovenosa y el estudio de su efecto sobre la concentración sanguínea de prolactín puede constituir una prueba diagnóstica de reserva hipofisaria en casos de amenorrea sola o asociada con galactorrea, en particular para la detección temprana de neoplasias en la región de la silla turca.

### **Somatostatín**

Esta hormona, además de su acción inhibitoria sobre la secreción de la hormona de crecimiento, posee varios efectos metabólicos como son el disminuir la concentración sanguínea de insulina y de glucosa. En la ginecología podría aprovecharse la somatostatín en el tratamiento de la embarazada diabética y para los ca-

sos de hiperinsulinismo en el recién nacido de madre diabética.

#### REFERENCIAS

1. Schally, A. V.; Arimura, A.; Baba, Y.; Nair, R. M. G.; Matsuo, H. y Redding, T. W.: *Isolation and properties of the FSH and LH releasing hormone*. Biophys. Res. Comm. 43: 393, 1971.
2. Zárate, A.; Canales, E. S.; Soria, J.; González, A.; Schally, A. V. y Kastin, A. J.: *Further observations on the therapy of anovulatory infertility with synthetic luteinizing hormone releasing hormone*. Fertil. Steril. 25:3, 1974.
3. Kastin, A. J.; Schally, A. V.; Zárate, A.; Arimura, A.; González, D.; Medeiros, G. A. y Schalch, D. S.: *Analysis of clinical studies with natural and synthetic luteinizing hormone releasing hormone in man*. Israel J. Med. Sci. 10:1305, 1974.
4. Taymor, M. L.: *The use of luteinizing hormone-releasing hormone in gynecologic endocrinology*. Fertil. Steril. 25:992, 1974.

### III FACTORES DETERMINANTES DE LA PUBERTAD

SILVESTRE FRENK \*

En el ciclo vital humano, la etapa de la pubertad ocupa un periodo de aproximadamente cuatro años y se completa con el logro de la capacidad de reproducción. Aunque el fenómeno puberal depende del adecuado funcionamiento de una secuencia hormonal, en su mecanismo y evolución tienen igual importancia ciertos eventos gestacionales, neonatales, de integración neuroendocrina y psicosocial.

Aún no se conoce con exactitud qué mecanismo neurohormonal desencadena la pubertad. Lo que sí parece seguro es que no únicamente la producen hormonas, sino que también los tejidos que a la acción de ellas responden, maduran y adquieren gradualmente capacidad de hacerlo. No obstante, el fenómeno de la pubertad precoz, o la muy común aparición inicial unilateral de ciertos caracteres sexuales secundarios, pudieran indicar que la res-

puesta tisular puede ser concebida como factor limitante solamente en forma parcial.

En esencia, el proceso puberal se desencadena por activación del eje hipotálamo-pituitaria-gónada-córticosuprarrenal. Se acepta que en las fases tempranas de la maduración sexual ocurre un cambio en la sensibilidad del hipotálamo al efecto de retroalimentación negativa de las hormonas sexuales. El comienzo de la pubertad parece operar en función de la maduración de ese sistema como parte integrante que es de la economía. Investigaciones realizadas en la ciudad de México por Parra y col., indican que hay una masa corporal crítica, que coincide con 1.38 m. de estatura y 34 Kg. de peso, la que actuaría como señal para el desencadenamiento del mecanismo de la pubertad. Así mismo la maduración esquelética pudiera actuar en tal sentido, a juzgar por el inicio brusco de la feminización que ocurre cuando niñas tratadas eficaz aun-

\* Académico numerario. Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

que tardíamente por síndrome virilizante congénito, alcanzan la edad ósea de doce años.

En el niño como en el adulto, las gonadotrofinas se secretan en la hipófisis bajo el estímulo de las llamadas hormonas liberadoras de gonadotrofinas, producidas en la eminencia media del hipotálamo y llevadas a la hipófisis a través de un sistema venoso portal. Las tasas de secreción de las hormonas liberadoras están bajo el doble control del sistema nervioso límbico y de las concentraciones sanguíneas de las hormonas sexuales o sus metabolitos.

En el niño, el umbral de los mecanismos de autorregulación es bajo, con lo que la secreción de hormonas liberadoras de gonadotrofinas y, por ende, la de estas últimas, se inhibe con muy pequeñas cantidades de hormonas sexuales. En la pubertad, parecen producirse cambios graduales en este umbral; el hipotálamo, al madurar, se va haciendo insensible a las pequeñas cantidades de hormonas sexuales, propias de la niñez, con lo que la producción de las hormonas liberadoras de gonadotrofinas es mayor y éstas estimulan en mayor medida la función gonadal. La mayor secreción de hormonas sexuales establece así umbrales crecientes para el mecanismo de autocontrol, tanto para gonadotrofinas como para las hormonas sexuales. Estas últimas, a partir de ese momento, se elaboran por las gónadas en cantidades lo suficientemente altas como para estimular los cambios somáticos, el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y su mantenimiento durante la vida adulta.

Debe hacerse notar que en los humanos, como en los animales de laboratorio, hay gonadotrofinas circulantes mucho tiempo antes de la pubertad. Efectivamente, con

las técnicas modernas de radioinmunoanálisis, se ha podido determinar que tanto la hormona luteinizante (HL) como la estimulante del folículo (HEF) se encuentran en la sangre de niños desde la edad de tres años.<sup>1</sup> La hormona luteinizante asciende gradualmente a partir de un promedio prepuberal de 4.2 ng./ml. hasta concentraciones de 5.3 ng./ml. en la etapa final de la pubertad. Por lo que toca a la hormona estimulante del folículo, los valores prepuberales son de 1.4 ng./ml., pero asciende a mayor velocidad que HL, hasta 2.69 ng./ml., alcanzando este nivel en etapas intermedias de la pubertad. En ausencia de gónadas funcionales en el niño, como en las disgenesias gonadales, la tasa sanguínea de gonadotrofinas, especialmente de HL es ya alta antes del comienzo de la pubertad.<sup>2</sup> Cuando se castra a un animal de una pareja de ratas pre-púberes en parabiosis, el otro manifiesta pubertad temprana, lo que puede ser impedido mediante administración de estrógenos.<sup>3</sup>

Las concentraciones sanguíneas de ambas hormonas gonadotróficas muestran una elevación súbita justamente antes del momento en que se reconocen los primeros signos de la pubertad, antecediendo siempre la hormona luteinizante a la estimulante del folículo.<sup>4</sup> La iniciación de la pubertad es probablemente debida al incremento súbito de hormona luteinizante, a través de la estimulación del aparato de Leydig y quizá también de la corteza suprarrenal,<sup>5</sup> que responden con secreción de testosterona.

En el varón, el inicio de la pubertad comienza con el desarrollo franco de los testículos después de que durante la niñez ha habido un crecimiento muy paulatino, por lo que el primero es fácil de evaluar

mediante datos clínicos sencillos. La función de las células de Leydig puede ser estimada valorando las características sexuales secundarias, disponiéndose para ello desde 1955 de los patrones de Tanner.<sup>6</sup> Sólo recientemente se comienza a contar con datos acerca de volumen testicular, recabados por comparación palpatoria con un orquidómetro, constituido por doce elipsoides de rotación, cuyos volúmenes van de 1 a 25 ml.<sup>7</sup> En niños europeos, el volumen testicular aumenta, de cerca de 1 ml. a la edad de diez años, a un promedio de 18 ml. a la de 17. El crecimiento testicular suele iniciarse antes que otros signos de pubertad, y alcanza su tasa máxima de aumento en el curso del primer año, ya que puede llegar hasta 5 ml. en ese lapso. Esta aceleración precede a la máxima del crecimiento estatural en casi un año y ocurre cuando la edad ósea es de 13 a 14 años y el vello púbico se encuentra entre las etapas 2 y 3 de Tanner. El crecimiento del testículo se completa en un lapso de 5 a 6 años; en cambio el pene alcanza dimensiones adultas con mayor rapidez.

Histológicamente se encuentra que a partir de la edad de seis años los túbulos seminíferos comienzan a aumentar en tamaño, se hacen tortuosos y desarrollan luz; además, sus paredes se hacen más gruesas. El número de células germinales aumenta y comienzan a diferenciarse en espermatoцитos primarios. En cuanto a las células de Leydig, que aunque están presentes en el feto desaparecen durante los primeros 6 meses de vida postnatal, reaparecen alrededor de la edad de once años. A la vez, las células de Sertoli cuya función quizá sea la de producir la proteína transportadora de andrógenos,<sup>8</sup> van hacia la diferenciación. La espermatogénesis se esta-

blece gradualmente, alrededor de los quince años de edad. El desarrollo de fibra elástica en la túnica propia de los túbulos es el sello de la pubertad, y su presencia significa que ésta ha tenido lugar.

En tanto que el crecimiento testicular ocurre fundamentalmente a expensas del desarrollo de los túbulos, y depende por lo tanto de la actividad de HEF, el crecimiento en talla y el desarrollo de vello pubiano reflejan actividad androgénica procedente de las células de Leydig, las que no contribuyen en forma sustancial al volumen testicular. El haber demostrado correlación entre el ritmo de crecimiento estatural y testicular y el desarrollo del vello pubiano, pone en evidencia la contribución de la testosterona en el crecimiento de los túbulos del testículo. Sin embargo, para el completo desarrollo de la espermatogénesis es necesaria la estimulación con HEF y que el testículo repose en el escroto.

A partir del momento en que se inician las manifestaciones somáticas de la pubertad, se modifica el metabolismo de las hormonas gonadales.<sup>9</sup> En ratas macho, el hígado las convierte en forma predominante a isómeros 3 beta-5 alfa y a metabolitos 20 beta-dihidro, en tanto que en los animales hembra se producen isómeros 3 alfa-5 alfa. En los humanos, en cambio, el androstenediol (5 alfa-androstane-3 alfa, 17 beta diol) es un producto de primera importancia entre los precursores que son convertidos en los túbulos seminíferos. Sus niveles plasmáticos son bajos al iniciarse la pubertad, ascienden lentamente durante las etapas segunda y tercera y violentamente a partir de la quinta etapa. La producción de dihidrotestosterona, que también parece constituir un

mensajero esteroideo durante la maduración sexual, es más gradual.<sup>10</sup>

Durante la pubertad, aproximadamente en el 50 por ciento de los varones, puede observarse ginecomastia transitoria, atribuida a un desequilibrio temporal entre la producción androgénica y estrogénica de origen testicular y córticosuprarrenal.

En la niña, tanto los andrógenos como los estrógenos son responsables de la definición de los caracteres sexuales secundarios, que generalmente se inicia entre los ocho y trece años de edad. La primera manifestación clínica puberal en la niña es el predominio, en más de 6 cm., de la circunferencia de la cadera sobre la del tórax. Poco después comienza el desarrollo mamario, que se inicia por crecimiento del pezón y la areola, y aumento ligero de su pigmentación, que va seguido de la aparición del vello pubiano. La aparición de estos signos precede aproximadamente en un par de años a la menarquia, la que por sí misma no implica plena madurez funcional, pues una gran mayoría de los primeros ciclos menstruales son anovulatorios. La progesterona no es formada hasta que el ovario alcanza su completo desarrollo y se establece la ovulación.

El patrón de maduración esquelética constituye un excelente índice del desarrollo somático, y así también de la pubertad. Particularmente, la visualización radiológica del sesamoideo aductor precede en seis a doce meses y la fusión de la epífisis de la falange distal del segundo, dado en cuatro meses, a la aparición de la primera menstruación.<sup>11</sup>

En los dos sexos, con el comienzo de la pubertad, se presenta un acentuado aumento en la velocidad de crecimiento somático, principalmente a causa de la producción de andrógenos. Entre los cinco y

doce años de edad, el ritmo de aumento en estatura se mantiene constante a razón de unos 5 cm./año, en tanto que en la edad puberal se incrementa a aproximadamente 9 cm./año.<sup>6</sup> También tiene lugar un rápido incremento del peso corporal, que en el varón se lleva a cabo a expensas de la masa muscular, mientras que en la niña se debe a aumento del tejido adiposo, sobre todo en los senos y la región pélvica.

Existen considerables variaciones para la edad cronológica en la que la pubertad comienza y se completa, pero son menores en cuanto al tiempo que dura el proceso una vez iniciado, y ciertamente casi nulas en cuanto a la secuencia de sus eventos. Se han invocado factores genéticos, étnicos, climáticos y nutricionales como capaces de afectar el tiempo de comienzo de la pubertad. Respecto a los últimos, es común que niños obesos exhiban aceleración del crecimiento lineal, maduración ósea precoz y pubertad temprana.<sup>12</sup> En cambio, en niñas mexicanas cuyo estado nutricional es malo, la menarquia ocurre a la edad promedio de 155 meses, mientras que en las bien nutridas, se presenta a la de 145 meses.<sup>13</sup> En varones, la pubescencia se apreció a los 154 meses en los bien nutridos y a la edad de 166 meses en desnutridos de segundo grado.<sup>14</sup>

La importancia de otros factores ambientales queda reflejada en las diferencias encontradas en niñas japonesas nacidas y criadas en California, las cuales maduran más rápidamente. que las niñas japonesas nacidas en California y criadas en el Japón.<sup>15</sup>

Dé interés fundamental es el efecto de los estímulos sociales sobre la maduración sexual.<sup>16</sup> Se ha observado que el agrupamiento de ratonas inmaduras retarda el

inicio de la pubertad, en tanto que la exposición de hembras aisladas a un macho, o solamente al olor de la orina de un animal macho, acelera su maduración sexual. También aquí, el primer fenómeno endocrino que refleja la acción de las feromonas masculinas involucradas en la organización de la pubertad femenina, involucra en primer término la liberación de hormona luteinizante. Como consecuencia, se produce notoria elevación en los niveles sanguíneos de estradiol, en tanto que permanece deprimida la concentración de HEF. Quedaría por determinar si influencias comparables pudieran ser detectadas en humanos.

En última instancia, el fenómeno puberal, como culminación de la diferenciación sexual que es, ocurre en función de la programación vital adquirida en etapas muy tempranas de la vida. Servirían de modelo las observaciones que sugieren que el hipotálamo, o la función de los centros nerviosos superiores, difieren con los sexos, y que ese "troquelado" de la función sexual futura se imprime a estas estructuras en la vida fetal temprana. Primordialmente, parece existir la tendencia natural a desarrollar un tipo de hipotálamo femenino que se programa como masculino por la exposición temprana a andrógenos, cuya presencia en la vida neonatal matizaría el desarrollo de la pituitaria y de las áreas hipotalámicas que regularán, en su tiempo, la secreción de las hormonas hipotalámicas involucradas. Cabe señalar que el tipo masculino de metabolismo esteroideo, arriba señalado, resulta de mecanismos inhibitorios que parecen residir en la propia glándula pituitaria.

Debe quedar claro el concepto de que el efecto de la testosterona durante la vida neonatal, aunque de efecto retardado,

es permanente, en tanto que la administración de hormonas en etapas más tardías de la vida, aunque también capaz de diferenciar sexualmente el metabolismo de muchas hormonas esteroideas, es reversible.<sup>9</sup>

De ocurrir algo semejante en el humano, la diferenciación sexual del hipotálamo se llevaría a cabo antes de los tres meses de vida fetal. En efecto, en niñas afectadas de hiperplasia córticosuprarrenal virilizante congénita no ocurren alteraciones del ritmo de producción de gonadotropinas cuando, por efecto de un tratamiento adecuado, manifiestan el fenómeno puberal, el cual no suele exhibir más anomalía que la edad cronológica en que se presenta, función a su vez de la masa corporal y de la maduración esquelética alcanzadas en ese momento metabólico.

#### REFERENCIAS

1. Burr, I. M.; Sizomenko, P. C.; Kaplan, S. L. y Grumbach, M. M.: *Hormonal changes in puberty. I. Correlation of serum luteinizing hormone and follicle stimulating hormone with stages of puberty, testicular size, and bone age in normal boys*. *Pediat. Res.* 4:25. 1970.
2. Güell, R.: *Temas de endocrinología infantil*. Barcelona, Editorial Espasa. 1974, p. 193.
3. Zárate, A.; MacGregor, C. y Castelazo-Ayala, L.: *Endocrinología ginecológica y del embarazo*. México, La Prensa Médica Mexicana. 1973, p. 34.
4. Maclaren, N.; Akesson, F. A. y Raiti, S.: *Production rates and metabolism of FSH and LH in puberty disorders*. *Mem. Reunion. Europ. Soc. Ped. Endocrinol.* París, 1974.
5. Wilkins, L.: *The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence*. 3a. ed. Springfield, Charles C Thomas Publisher. 1965, p. 12.
6. Tanner, J. M.: *Growth at adolescence*. 2a. ed. Oxford, Blackwell Scientific Publications. 1962, p. 55.
7. Zachmann, M.; Prader, A.; Kind, H. P.; Häfliger, H. y Budliger, H.: *Testicular volume during adolescence. Cross-sectional and*

- longitudinal studies.* Helv. paediat. Acta 29: 61, 1974.
8. Ritzén, M.; Hagenäs, S. H.; French, F. S. y Hansson, V.: *Sertoli cell function during initiation and maintenance of spermatogenesis.* Mem. Reunión. Europ. Soc. Ped. Endocrinol. París, 1974.
  9. Deneff, C.: *Effect of hypophysectomy and pituitary implants at puberty on the sexual differentiation of testosterone metabolism in rat liver.* Endocrinology 94:1577, 1974.
  10. Clemm, W. y Gupta, D.: *Plasma 5 alfa-androstane-3 alfa, 17 beta-diol levels in boys during pubertal development.* Mem. Reunión. Europ. Soc. Ped. Endocrinol. París, 1974.
  11. Santín, G.: *Investigación del crecimiento, desarrollo y peso a través de radiografías de la mano.* Rev. Mex. Pediat. 41:19, 1972.
  12. Garn, S. M. y Haskell, J. A.: *Fat thickness and developmental status in childhood and adolescence.* Amer. J. Dis. Child. 99:746, 1960.
  13. Landa-Rico, V. M.; Díaz, C. y Ramos-Galván, R.: *Crecimiento y desarrollo en adolescentes femeninos. 3. Menarquia y crecimiento.* Bol. Méd. Hosp. Infant. (Méx.) 25: 795, 1968.
  14. Fera-Cruz, A. y Ramos-Galván, R.: *Influencia de la nutrición en el desarrollo puberal de adolescentes del sexo masculino. a. Pubescencia.* Bol. Méd. Hosp. Infant. (Méx.) 23: 97, 1966.
  15. Hubble, D.: *Puberty.* En: Hubble, D. (Ed.). *Pediatric endocrinology.* Oxford, Blackwell Scientific Publ. 1969.
  16. Bronson, F. H. y Desjardins, C.: *Circulating concentrations of FSH, LH, estradiol and progesterone associated with acute, male-induced puberty in female mice.* Endocrinology 94: 1658, 1974.

#### IV "PUERPERIO"

CARLOS MAC-GREGOR,\* †  
 ARTURO ZÁRATE-TREVIÑO,\* †  
 ELÍAS S. CANALES † y JORGE SORIA †

#### Endocrinología del puerperio

El puerperio comprende el periodo que va del momento en que ocurre el parto hasta que se completa la involución del organismo para alcanzar las características previas a la gestación. En términos generales se acepta que la involución anatómica del aparato genital se logra dentro de las cuatro a seis semanas después del parto. El restablecimiento de la función endocrina, juzgado a través de la aparición de la menstruación, es más variable y depende de que la paciente esté lactando; en ausencia de lactancia se establece la función menstrual habitualmente a las

ocho semanas pero durante la lactancia es imprevisible.

En el momento del parto, con la salida del feto y de la placenta se produce una caída brusca de los niveles plasmáticos y urinarios maternos de estrógenos y progesterona que, en unas cuantas horas, se pueden comparar a los niveles existentes en la fase inicial de un ciclo normal. La disminución brusca de los estrógenos tiene como consecuencia la reducción de los órganos hipertrofiados durante el embarazo por el estímulo estrogénico.

Este panorama de la eliminación de las principales sustancias de estructura esteroidea en la fase inicial del puerperio está bien definida y se relaciona estrechamente con la salida del feto, y la placenta, sin embargo el conocimiento sobre los cam-

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

bios que sufre la función del eje-hipotálamo-hipófisis-ovario a través del puerperio está aún en estudio y discusión.

### **Dinámica del eje-hipotálamo-adenohipófisis-ovario**

El sistema sufre cambios trascendentes durante todo el embarazo y en el puerperio, influyendo además en este último, la existencia o no de lactancia. La posibilidad de disponer de métodos para determinar en la sangre la concentración de algunas hormonas ha permitido conocer la influencia de la gestación sobre el funcionamiento de las glándulas de secreción interna. Así se pudo determinar que la adenohipófisis es capaz de conservar su capacidad de producción de gonadotropinas, aunque en una magnitud menor a la que se encuentra durante el ciclo menstrual.<sup>1-3</sup> Así mismo se demostró que en algunas embarazadas cursando los dos primeros trimestres de embarazo la administración de la hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas (HL-HL) producía un incremento en la sangre de la hormona estimulante del folículo (HEF), interpretándose este hallazgo como la capacidad de la adenohipófisis para responder al estímulo a pesar de la cantidad grande de hormonas esteroides circulantes; <sup>3</sup> sin embargo, al final de la gestación no es posible identificar, por medio del radioinmuno-análisis, material con actividad de tipo HEF y tampoco se logra que la adenohipófisis responda al estímulo con HL-HL sintética.<sup>4</sup> Los cambios que se suceden durante el embarazo, aún no cuentan con una explicación satisfactoria. Por otro lado los estudios histológicos y enzimáticos del ovario permiten aceptar que tal glándula, si bien con una activi-

dad disminuida, no permanece en reposo absoluto durante el tiempo de la gestación. Es decir, el sistema hipotálamo-hipófisis y gónada conserva cierto grado de funcionalidad durante el embarazo.

### **Repercusión del puerperio sobre la función ovárica**

Después del parto la mujer pasa por un estado de amenorrea e infertilidad que aparentemente es el resultado de la combinación de dos factores: 1) disminución en la secreción de gonadotropinas por resistencia al estímulo hipotalámico, y 2) estado refractario por parte del ovario al estímulo hipofisario. Tiene interés que durante el puerperio, la función secretora de HEF antecede en recuperación a la de HL de tal manera que alrededor de la 3-4a. semanas ya existe una secreción comparable a la que se puede demostrar en el ciclo menstrual mediante la administración de HL-HL. Esta inversión de la secreción de HEF/HL es parecida a la que se encuentra en la etapa prepupal.<sup>5</sup> En un tiempo se pensó que el estado refractario del ovario podría ser debido a una acción directa del prolactín; <sup>6</sup> sin embargo, ni la ausencia de lactancia ni la administración de ergocriptina que es un inhibidor de la secreción del prolactín, modifican ese estado refractario transitorio.<sup>7</sup> El periodo de infertilidad postparto es más largo cuando hay lactancia que cuando no la hay, aunque no se han podido demostrar diferencias hormonales definitivas en las mujeres que lactan y las que no lo hacen.

### **Conclusión**

No hay duda que el esclarecimiento de la fisiología del puerperio tendrá una reper-

cusión trascendente sobre algunos aspectos tan importantes como la lactancia y la fertilidad en la población general.

#### REFERENCIAS

1. Carezza, L.: *Aspetti endocrini del puerperio*. 55° Congresso Nazionale della Società Italiana di Obstetricia e Ginecologia. Florencia, 27-29, abril, 1973.
2. MacGregor, C.; Zárate, A.: *Endocrinología del embarazo*. GAC. Méd. Méx. 106:453, 1973.
3. Zárate, A.; Canales, E. S.; Soria, J.; MacGregor, C.; Maneiro, P. J. y Schally, A. V.: *Pituitary responsiveness to synthetic LH-RH during pregnancy. Effect on FSH secretion*. Amer. J. Obstet. Gynecol. 116:1121, 1973.
4. Soria, J.; Zárate, A.; Canales, E. S.; Garrido, J.; Acevedo, F.; González, J. y Levinson, G.:

*Absence of serum immunoreactive FSH and unresponsiveness to synthetic LH-RH in women in the last trimester of pregnancy and in the newborn*. En prensa.

5. Canales, E. S.; Zárate, A.; Garrido, J.; León, C.; Soria, J. y Schally, A. V.: *Study on the recovery of pituitary FSH function during puerperium using synthetic LRH*. J. Clin. Endocrinol. 38:1140, 1974.
6. Zárate, A.; Canales, E. S.; Soria, J.; León, C.; Garrido, J. y Fonseca, E.: *Ovarian refractoriness postpartum: Effect of gonadal stimulation in non lactating women*. Obstet. Gynecol. 44:819, 1974.
7. Canales, E. S.; Levinson, G.; Zárate, A.; González, J.; Soria, J. y Fonseca, M. E.: *Further observations on the ovarian refractoriness postpartum: Effect of gonadal stimulation in non-lactating women receiving Br-ergocryptine*. En prensa.